

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SYNTHÈSE DE BENZOPHÉNONES NON SYMÉTRIQUES PAR RÉACTION DE  
COUPLAGE CROISÉ CARBONYLATIF IMPLIQUANT DES  
TRIARYLBISMUTHINES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR

JULIEN DANSEREAU

AOÛT 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon directeur de recherche, le Pr. Alexandre Gagnon, pour m'avoir donné de nombreuses opportunités de me développer intellectuellement dans le monde de la recherche scientifique. C'est en grande partie grâce à lui que je dois ma contribution à plusieurs articles scientifiques, l'expérience d'un stage en Alberta avec le Pr. Dennis Hall, quelques présentations par affiches dans des conférences, la participation à des symposiums, l'acquisition de maintes techniques en laboratoire et l'épanouissement de mes connaissances en chimie organique. Je le remercie de m'avoir intégré dans un groupe de recherche des plus dynamiques.

Je tiens à remercier ma conjointe, Mélanie, de m'avoir constamment soutenu pendant ces deux années que constituait ma maîtrise. Merci pour tes encouragements continuels et pour avoir cru en moi! Sans oublier les membres de ma famille, mes parents Daniel et Nathalie ainsi que mon frère Émile pour leur appui constant depuis le début de mes études.

De plus, rien n'aurait été possible sans la présence quotidienne de mes collègues de laboratoire. Je leur dois aussi une partie de ma formation académique. Merci à Pauline, Martin, Emeline, Adrien, Shuay, Maxime, Simon, Pricilia. Sans oublier les différents stagiaires d'été: Élizabeth, Marie-Jeanne, Stéphane et Myriam. Cela a été bien plaisant de vous côtoyer au cours de ces deux années de recherche.

De surcroît, ma formation en chimie organique a été complétée avec l'aide de plusieurs professeurs, notamment le Pr. Sylvain Canesi, le Pr. René Roy ainsi que le Pr. Alexandre Gagnon. Merci pour ces cours très enrichissants! Merci aux autres



membres du personnel de l'UQAM qui m'ont aidé d'un point de vue administratif: Sonia, Pascale, Julien, Odette, Luc et les techniciennes de laboratoire.

Pour terminer, j'aimerais remercier le département de chimie ainsi que la fondation de l'UQAM pour m'avoir soutenu financièrement dans mes études, entre autres, avec des bourses départementales et les bourses d'excellence académiques J.-A.-DeSève et Hydro-Québec.



## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES .....	viii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS .....	xii
RÉSUMÉ.....	xiv
INTRODUCTION.....	1
0.1 Généralités sur les organobismuthines.....	1
0.2 Les triarylbi-muthines dans les réactions de couplage croisé catalysées au palladium .....	4
0.3 Généralités sur les couplages croisés carbonylatifs au palladium .....	27
0.4 Les triarylbi-muthines dans les réactions de couplage carbonylatif .....	30
0.5 Différentes voies de synthèse des benzophénones.....	35
0.5.1 Formation de benzophénones via couplage croisé.....	35
0.5.2 Formation de benzophénones via couplage carbonylatif .....	37
0.5.3 Formation de benzophénones via addition sur des acyles.....	38
0.5.4 Formation de benzophénones via réaction de Friedel-Crafts.....	41
CHAPITRE I	
SYNTHÈSE DE DIARYLES CÉTONES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES PAR UNE RÉACTION DE COUPLAGE CROISÉ CARBONYLATIF CATALYSÉE AU PALLADIUM ENTRE TRIARYLBISMUTHINES ET IODURES D'ARYLE ET D'HÉTÉROARYLE.....	44
1.1 Introduction.....	44
1.2 Informations supplémentaires .....	44
1.3 Conclusion.....	44
1.4 Contribution des auteurs à l'article .....	45
ANNEXE A	
« SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED DIARYL KETONES BY PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS-COUPPING	



REACTION BETWEEN TRIARYLBISMUTHINES AND ARYL(HETEROARYL) IODIDES » ARTICLE.....	46
ANNEXE B	
« SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED DIARYL KETONES BY PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS-COUPLING REACTION BETWEEN TRIARYLBISMUTHINES AND ARYL(HETEROARYL) IODIDES » PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	54
CONCLUSION .....	167
RÉFÉRENCES.....	169



## LISTE DES FIGURES

Figure	Page
0.1 Principales voies de synthèse pour la formation d'organobismuthines trivalentes.....	2
0.2 Manipulation directe de groupements fonctionnels sur des triarylbismuthines.....	3
0.3 Première utilisation d'organobismuthines en présence de catalyseur de palladium.....	4
0.4 Réaction d'homocouplage catalysée au palladium et employant des organobismuthines et mécanisme réactionnel. ....	6
0.5 Synthèse de cétones à partir de chlorures d'acyle et de triphénylbismuthine..	8
0.6 Synthèse de benzophénones symétriques via couplage croisé entre le chlorure d'oxalyle et des triarylbismuthines. ....	9
0.7 Couplage croisé d'halogénures d'(hétéro)aryles avec des triarylbismuthines.....	11
0.8 Synthèse de diarylméthanés via couplage croisé entre halogénures de benzyles et triarylbismuthines.....	12
0.9 Couplage croisé catalysé au palladium au départ d'électrophiles allyliques et de triarylbismuthines.....	13
0.10 Couplage croisé entre halogénoalcènes et triarylbismuthines. ....	14
0.11 Réactions de couplage croisé entre <i>gem</i> -dibromoalcènes et triarylbismuthines. ....	15
0.12 Formation d'alcynes internes via un couplage croisé entre alcynes terminaux et triarylbismuthines.....	17
0.13 Formation de biaryles issus d'un couplage croisé entre organostibines et triaylbismuthines.....	18
0.14 Formation de lien P–C via couplage croisé entre organophosphores et triarylbismuthines. ....	20



0.15	Formation de $\alpha$ -diimines à partir d'isonitriles et de triarylbismuthines catalysée au palladium. ....	22
0.16	Addition 1,4 énantiosélective de triarylbismuthines sur des énones catalysée au palladium. ....	23
0.17	Mécanisme réactionnel de l'addition 1,4 énantiosélective de triarylbismuthines sur des énones. ....	24
0.18	Couplage croisé entre halogénures et trialkylbismuthines catalysé au palladium. ....	26
0.19	Mécanisme général de couplage croisé carbonylatif en compétition avec le couplage croisé. ....	28
0.20	Réaction de Stille carbonylative. ....	29
0.21	Réaction de Suzuki carbonylative. ....	29
0.22	Couplage carbonylatif de triarylbismuthines catalysé au rhodium. ....	30
0.23	Mécanisme réactionnel de couplage carbonylatif catalysé au rhodium et triarylbismuthines. ....	31
0.24	Résolution cinétique d'alcools secondaires via une réaction de couplage carbonylatif croisé. ....	32
0.25	Mécanisme réactionnel de la résolution cinétique. ....	33
0.26	Couplage croisé carbonylatif de triarylbismuthines avec des iodures d'(hétéro)aryles catalysé au palladium. ....	34
0.27	Principales voies de synthèse directes des benzophénones. ....	35
0.28	Synthèse de benzophénones via couplage croisé. ....	36
0.29	Synthèse de benzophénones via couplage croisé carbonylatif. ....	38
0.30	Mécanisme d'addition d'organométallique sur l'amide de Weinreb. ....	39
0.31	Mécanisme d'addition sur acyle. ....	40
0.32	Synthèse de benzophénones via addition sur acyles. ....	41
0.33	Mécanisme réactionnel de la réaction de Friedel-Crafts. ....	42
0.34	Synthèse de benzophénones via réaction de Friedel-Crafts. ....	43



## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Ac	Acétyle
acac	Acétylacétonate
ACN/MeCN	Acétonitrile
AcO/OAc	Acétate
aq.	Aqueux
Ar <sub>3</sub> Bi/BiAr <sub>3</sub>	Triarylbismuthine
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
br	Large ( <i>broad</i> )
<i>c</i>	Cyclo
CuTC	Thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)
Cy	Cyclohexyle
d	Doublet
dba	Dibenzylidèneacétone
DCM	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublet
ddd	Doublet de doublet dédoublé
DIPAMP	1,2-Bis[(2-méthoxyphényl)(phénylphosphino)]éthane
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine



DMA	<i>N,N</i> -Diméthylacétamide
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMI	1,3-Diméthyl-2-imidazolidinone
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxide
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dt	Doublet de triplet
ESI	Ionisation par électronébuliseur ( <i>ElectroSpray Ionization</i> )
Et	Éthyle
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ( <i>Fourier Transform InfraRed spectroscopy</i> )
<i>gem</i>	Géminal
GF/FG	Groupe fonctionnel ( <i>Functional Group</i> )
Het	Hétérocyclique
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HRMS	Spectométrie de masse à haute résolution ( <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> )
<i>i</i>	Iso
IR	Infrarouge
L	Ligand
LCMS	Chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse ( <i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i> )
m	Multiplet
M	Métal



Me	Méthyle
Mes	Mésityle
m.p.	Point de fusion ( <i>Melting Point</i> )
<i>n</i>	Normal
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
<i>p</i>	<i>Para</i>
Pd/C	Palladium sur charbon
PEPPSI	Amélioration de la préparation, de la stabilisation et de l'initiation de précatalyseur à l'aide de pyridine ( <i>Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation</i> )
Ph	Phényle
Piv	Pivaloyle
Pr	Propyle
Py	Pyridine
R	Groupeement général/groupeement alkyle
R <sub>3</sub> Bi/BiR <sub>3</sub>	Trialkylbismuthine
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN/NMR	Résonance Magnétique Nucléaire ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )
s	Singulet
S	Solvant
t	Triplet
<i>t</i>	Tert (tertiaire)
td	Triplet de doublet
TfO/OTf	Triflate



THF	Tétrahydrofurane
THP	2-Tétrahydropyranyle
TOF	Temps de vol ( <i>Time Of Flight</i> )
Tol	Tolyle
t.p.	Température pièce
tt	Triplet de triplet
X	Halogène (Br, Cl, I)
Y	Hétéroatome



## LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

$\alpha$	Alpha
atm	Atmosphère (pression): 1 atm = 101,3 kPa
$\beta$	Bêta
bar	Bar (pression): 1 bar = 0.99 atm
°C	Degré Celsius
$\delta$	Déplacement chimique (en ppm)
eq/equiv	Équivalent
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
$\eta$	Hapticité (nombre d'atomes liés sur un atome de métal)
$J$	Constante de couplage (en Hz)
k	Kilo ( $10^3$ )
L	Litre
m	Milli ( $10^{-3}$ )
M	Méga ( $10^6$ ) ou Molaire pour une concentration (mol/1L)
min	Minute
mol	Mole ( $6,022 \times 10^{23}$ )
N	Normal (concentration molaire/équivalent $H^+$ )



$\mu$	Micro ( $10^{-6}$ )
Pa	Pascal
ppm	Partie par million
t	Temps
T	Température



## RÉSUMÉ

La présente recherche a pour but d'approfondir les connaissances sur la réactivité des triarylbismuthines, notamment sur des réactions de couplage. Ici, il sera sujet d'un couplage croisé carbonylatif entre un iodure d'aryle et une triarylbismuthine afin d'explorer la synthèse de benzophénones non symétriques. Ce projet consiste en un développement d'une méthodologie découlant de l'optimisation des conditions réactionnelles (température, temps de réaction, nature du solvant, nature du catalyseur, etc.). Les approches déjà existantes, quant à la synthèse de benzophénones non symétriques, seront traitées d'autant que leurs avantages et désavantages. La méthodologie développée lors de ce projet a permis d'obtenir une trentaine d'exemples de benzophénones non symétriques avec des rendements allant jusqu'à 99%. Les triarylbismuthines sont des réactifs stables, simples de préparation et d'usage et leurs sels sont non toxiques. La méthodologie développée démontre qu'un éventail de groupements fonctionnels peut être toléré lors de la réaction de couplage croisé carbonylatif. De plus, la méthodologie présentée dans ce texte suit un des principes de la chimie verte, soit l'économie d'atomes. En effet, lors de la catalyse au palladium, les trois groupements présents sur l'atome de bismuth sont transférés, ne générant qu'un sel de bismuth à la fin de la réaction. Par conséquent, cette réaction s'avère être un peu plus « verte » que d'autres voies de synthèse de benzophénones.

**MOTS-CLÉS :** benzophénones, bismuth, catalyse au palladium, couplage carbonylatif, triarylbismuthines.



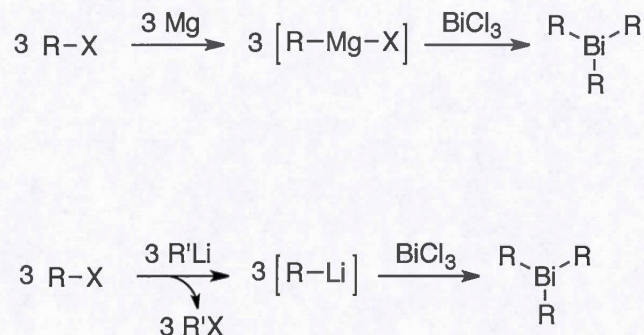
## INTRODUCTION

### 0.1 Généralités sur les organobismuthines

Le bismuth est l'atome le plus lourd faisant partie de la famille des pnictogènes qui comporte l'azote, le phosphore, l'arsenic et l'antimoine. Sa configuration électronique est la suivante:  $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^26p^3$ . Comme les couches d'énergie inférieures sont pleines, les électrons de valence du bismuth se situent dans les orbitales 6s et 6p. L'atome de bismuth peut se lier avec plusieurs hétéroatomes en plus du carbone. Par définition, les organobismuthines sont des molécules possédant une liaison C–Bi. Ces molécules font partie de la classe des organométalliques, c'est-à-dire qu'elles possèdent au moins une liaison entre un atome de carbone et un atome de métal.<sup>1</sup> Au fil des années, ces réactifs ont gagné en popularité dû à leurs voies de synthèse simples, leur faible toxicité, ainsi que leur stabilité. Les organobismuthines se divisent en deux grandes classes: les bismuths trivalents et les bismuths pentavalents qui comportent respectivement un atome de bismuth dont l'état d'oxydation est +III et +V. Dans la littérature, on trouve que les trialkylbismuthines sont pyrophoriques, alors que les triarylbismuthines sont beaucoup plus stables à l'humidité ainsi qu'à l'oxygène.<sup>2</sup> En ce qui concerne les organobismuthines pentavalentes, il s'agit de cas par cas: certains peuvent être stables des mois, d'autres seulement une journée.

Dans ce travail, il sera question d'organobismuthines trivalentes. Ces dernières sont synthétisées à partir de sels de bismuth de type  $\text{BiX}_3$ . Plusieurs méthodologies ont été développées à cette fin, mais deux d'entre elles sont plus fréquemment utilisées de nos jours en laboratoire. Il s'agit de l'utilisation d'organomagnésiens ( $\text{RMgX}$ ) et d'organolithiens ( $\text{RLi}$ ) (**Figure 0.1**).



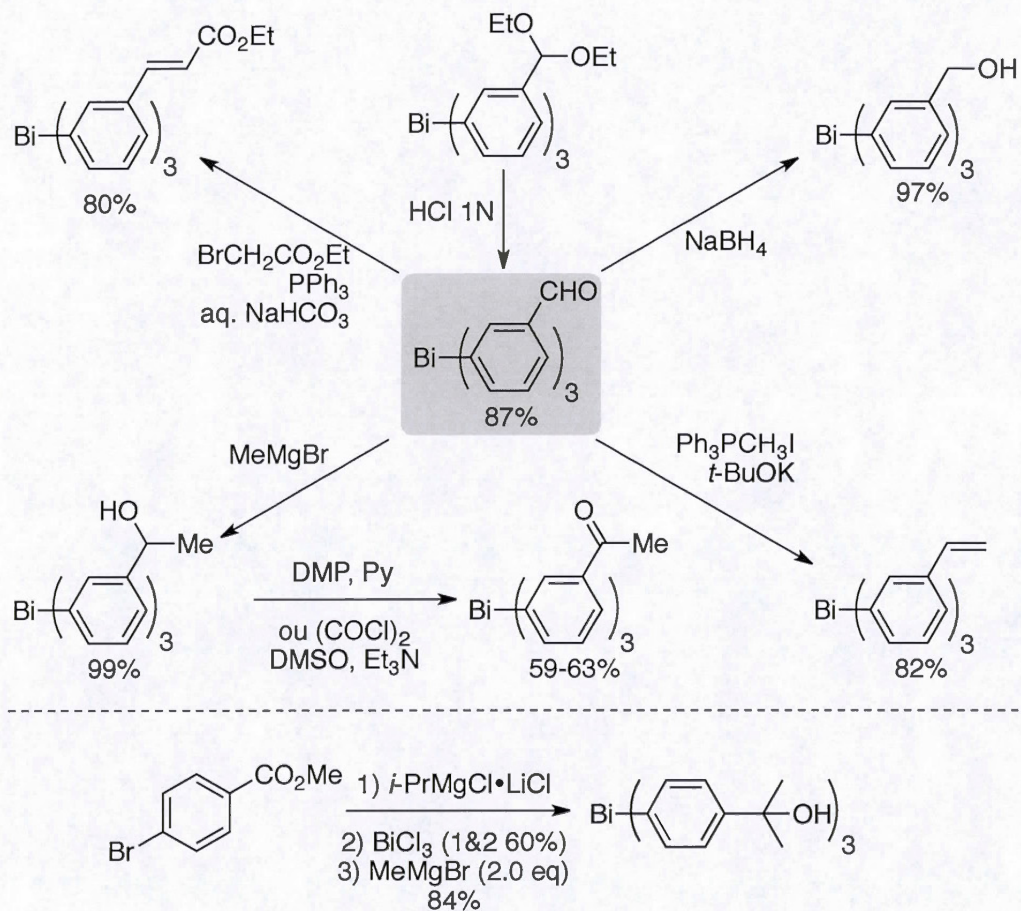


**Figure 0.1** Principales voies de synthèse pour la formation d'organobismuthines trivalentes.

Dans le premier cas, le magnésium, d'état d'oxydation (0), vient s'insérer dans la liaison R–X pour atteindre un état d'oxydation (+II). L'organomagnésien R–Mg–X généré en solution est ensuite ajouté sur du BiCl<sub>3</sub> pour obtenir une organobismuthine trivalente. La synthèse d'organobismuthines à partir d'organolithiens, implique tout d'abord la préparation des organolithines par échange lithium-halogène suivi de leur addition sur le BiCl<sub>3</sub>. Ces deux méthodes mènent à un large éventail d'organobismuthines trivalentes.

Le groupe de recherche de Gagnon a développé de nouveaux réactifs de bismuth en modifiant des groupes fonctionnels déjà présents sur les groupements aromatiques de l'organobismuthine. Cette méthode donne ainsi accès à plusieurs nouvelles fonctionnalités telles que des alcools primaires, secondaires et tertiaires, des cétones, des aldéhydes, des esters  $\alpha,\beta$ -insaturés et des alcènes terminaux. Ces groupements sont facilement accessibles, mais ne peuvent être installés à partir de réactifs trop nucléophiles ou basiques tels que des organomagnésiens ou des organolithiens. Les groupements fonctionnels peuvent être présents en position *ortho*, *méta* ou *para*. La **Figure 0.2** résume l'accessibilité des groupements fonctionnels sur les groupements aryles d'organobismuthines.<sup>3</sup>



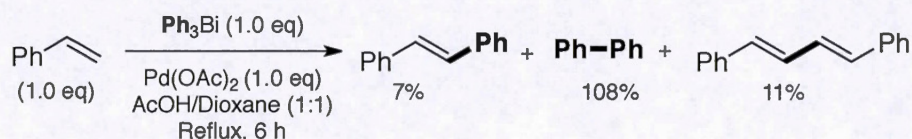


**Figure 0.2** Manipulation directe de groupements fonctionnels sur des triaryl bismuthines.



## 0.2 Les triarylbismuthines dans les réactions de couplage croisé catalysées au palladium

La première utilisation d'organobismuthines en présence d'un catalyseur de palladium remonte en 1973 avec le groupe de recherche d'Asano.<sup>4</sup> En présence de styrène, de triphénylbismuthine et d'acétate de palladium(II) en quantité stoechiométrique dans un mélange 1:1 d'acide acétique et de 1,4-dioxane à reflux pendant six heures, du biphenyle est formé en majorité. Ce produit est accompagné de sous-produits tels que le (*E*)-stilbène (7%) et le produit d'homocouplage du styrène (11%), le (*E,E*)-1,4-diphénylbutadiène. Majoritairement, l'organobismuthine a réagi avec elle-même (**Figure 0.3**). Lors de la catalyse au palladium, les trois groupements de l'atome de bismuth peuvent être transférés. Puisqu'ici les rendements sont calculés en fonction du nombre de moles de bismuth, il est possible d'obtenir un rendement supérieur à 100% en ce qui concerne le biphenyle.



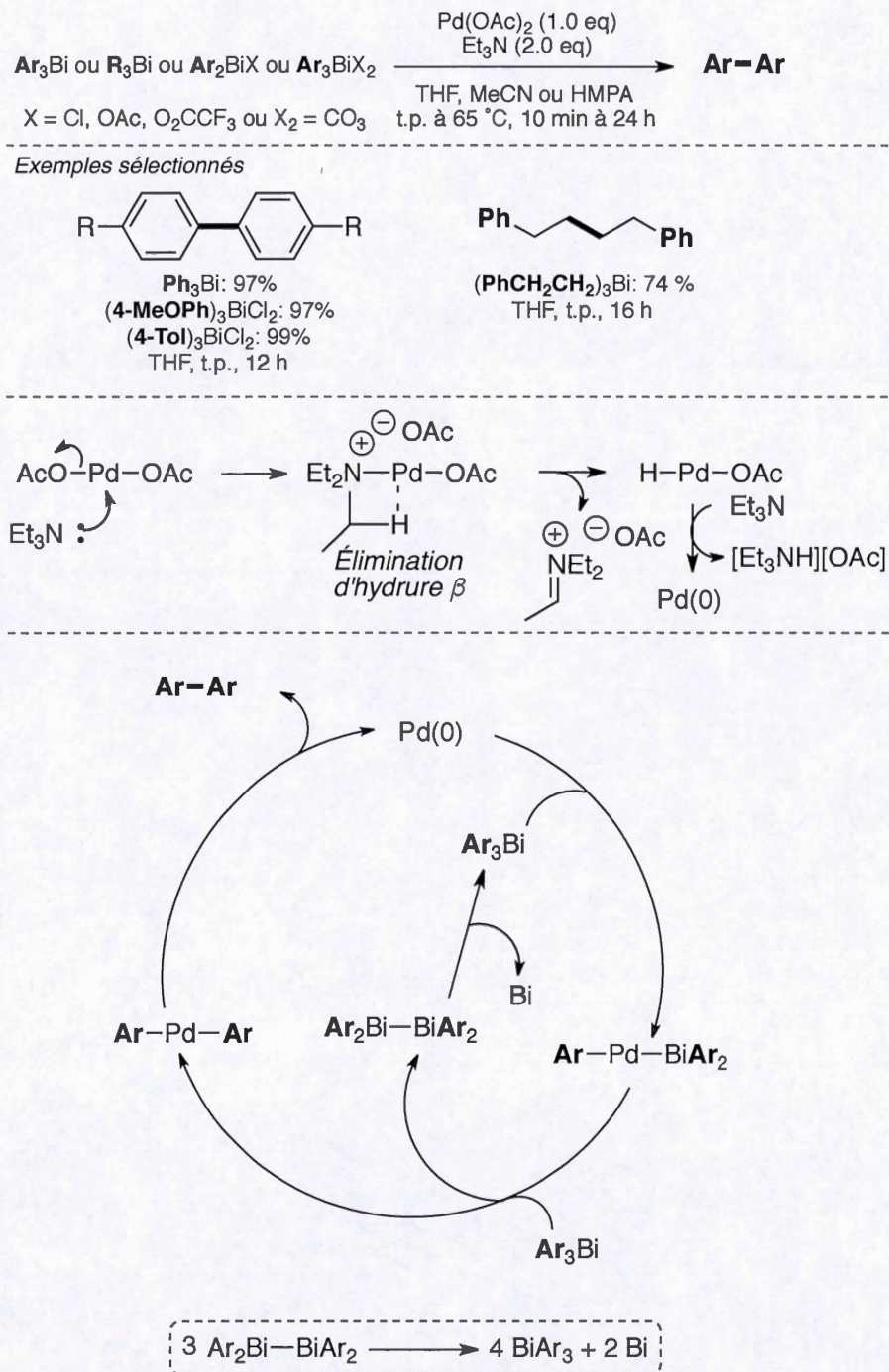
**Figure 0.3** Première utilisation d'organobismuthines en présence de catalyseur de palladium.

Ce n'est que quelques années plus tard que le groupe de recherche de Barton s'est intéressé à ce type d'homocouplage impliquant des réactifs de bismuth.<sup>5</sup> C'est d'ailleurs lors de ces travaux que la quantité de palladium nécessaire à la réaction de couplage avec des organobismuthines a pu être diminuée en quantité sous-stoechiométrique. Dans ces travaux, l'homocouplage de triaryl- et trialkylbismuthines a été accompli. La réaction a été réalisée dans différents solvants, notamment le THF, l'acétonitrile et le HMPA. De plus, elle peut s'exécuter à la température de la pièce et requiert de dix minutes à une journée. Ici, du palladium(0) est généré en solution à partir d'acétate de palladium(II) en présence de triéthylamine (**Figure 0.4**). La



triéthylamine attaque l'acétate de palladium, libérant de l'acétate. Ensuite, l'ammonium formé est relargué par une réaction d'élimination d'hydrure bêta formant un hydrure d'acétoxypalladium(II). Ce dernier est finalement réduit en palladium(0) avec un second équivalent de triéthylamine, libérant l'ammonium correspondant comme sous-produit. Le cycle catalytique débute par l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison  $\text{Ar-BiAr}_2$ . S'ensuit une transmétallation avec une seconde triarylbismuthine afin de générer le diarylpalladium(II) et de la tétraaryldibismuthine. Le nouveau complexe de palladium subit une élimination réductrice, libérant du biaryle et fermant le cycle catalytique. La tétraarylbismuthine se transforme de nouveau en triarylbismuthine et en bismuth métallique. Dans l'article traitant de ces travaux, Barton confirme la présence de bismuth à l'état métallique.



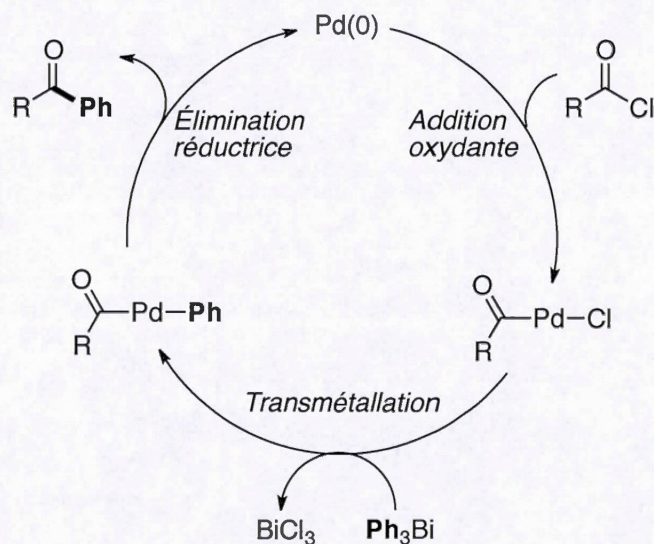
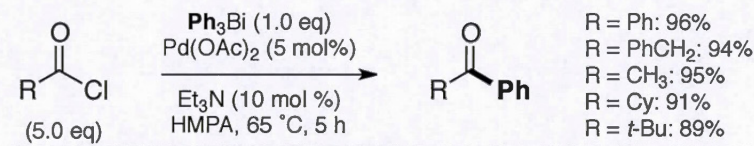


**Figure 0.4** Réaction d'homocouplage catalysée au palladium et employant des organobismuthines et mécanisme réactionnel.



Dans ce même article, Barton a démontré qu'il était possible de faire un couplage croisé avec un chlorure d'acyle et de la triphénylbismuthine. En se servant des conditions qu'il a développées, plusieurs cétones ont été obtenues avec de bons rendements. Un excès de chlorure d'acyle a été employé afin d'éviter la réaction d'homocouplage. Le mécanisme proposé débute par l'insertion du palladium(0) dans la liaison C(O)–Cl (addition oxydante) suivi d'une transmétallation d'un des phényles de  $\text{Ph}_3\text{Bi}$  sur le complexe de chloroacylpalladium pour générer le complexe mixte arylacylpalladium(II). La cétone désirée est finalement obtenue par élimination réductrice régénérant par le fait même le palladium(0) (**Figure 0.5**). Plus récemment, plusieurs publications discutant de cette réaction et utilisant différents types de catalyseurs au palladium, notamment sur support solide, déposé sur du charbon (Pd/C) ainsi que le tétrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ont été rapportées.<sup>6</sup> Ces méthodologies donnent accès à des benzophénones non symétriques. Par contre, les fonctionnalités sur les molécules finales sont limitées ou bien nécessitent des catalyseurs non disponibles commercialement.



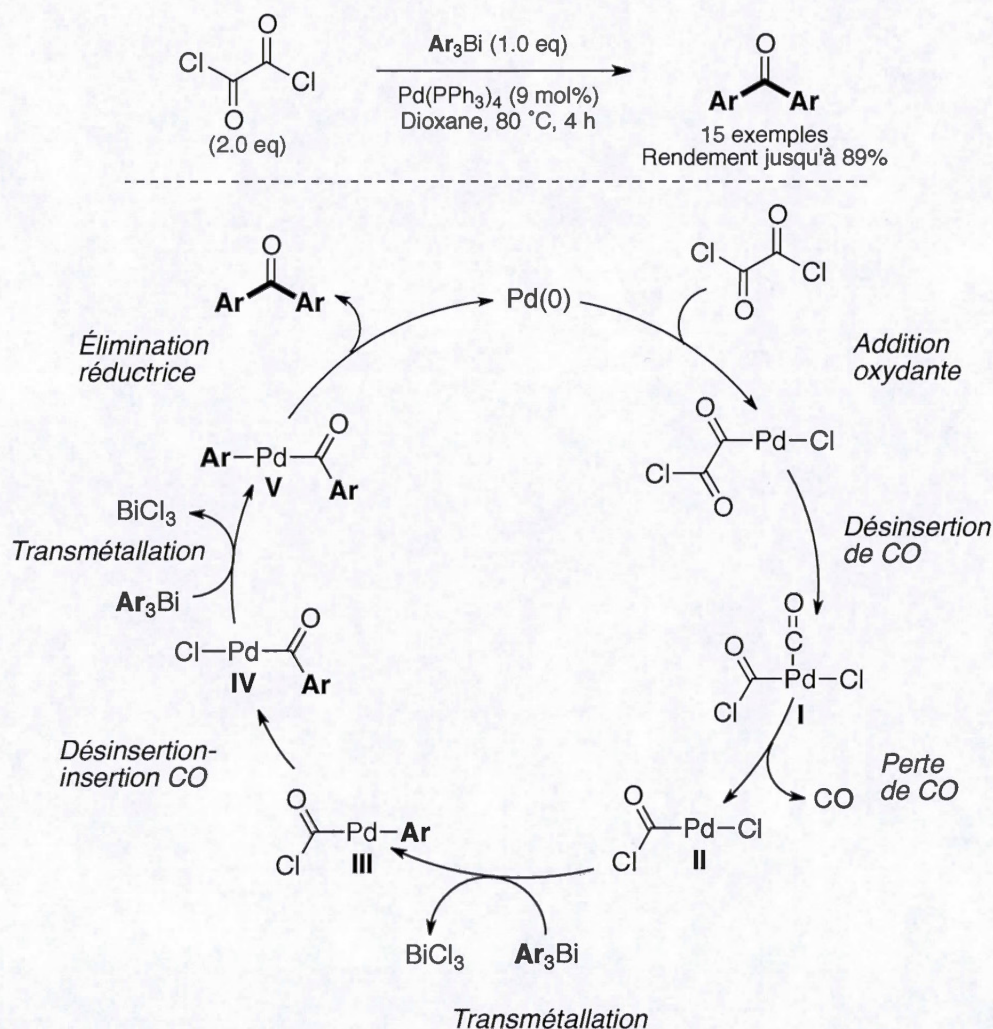


**Figure 0.5** Synthèse de cétones à partir de chlorures d'acyle et de triphénylbismuthine.

En 2010, le groupe de recherche de Rao a employé du chlorure d'oxalyde comme source de synthon carbonyle.<sup>7</sup> Toutefois, cette réaction de couplage ne mène qu'à des benzophénones symétriques. L'article présente une quinzaine d'exemples avec des rendements allant jusqu'à 89%. D'un point de vue mécanistique, la réaction débute par l'addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C(O)–Cl, et est suivie d'une désinsertion de CO pour former l'espèce **I**. La décomplexation de monoxyde de carbone mène ensuite à l'espèce **II** qui subit une transmétallation avec Ar<sub>3</sub>Bi, résultant en la formation de l'espèce **III**. S'ensuivent alors une seconde désinsertion de CO, puis une insertion migratoire de CO dans la liaison Pd–Ar pour former le complexe **IV**. Une deuxième transmétallation a lieu, menant à la molécule **V** qui subit



finallement une élimination réductrice afin d'offrir la benzophénone correspondante et régénérer le palladium(0) (**Figure 0.6**).



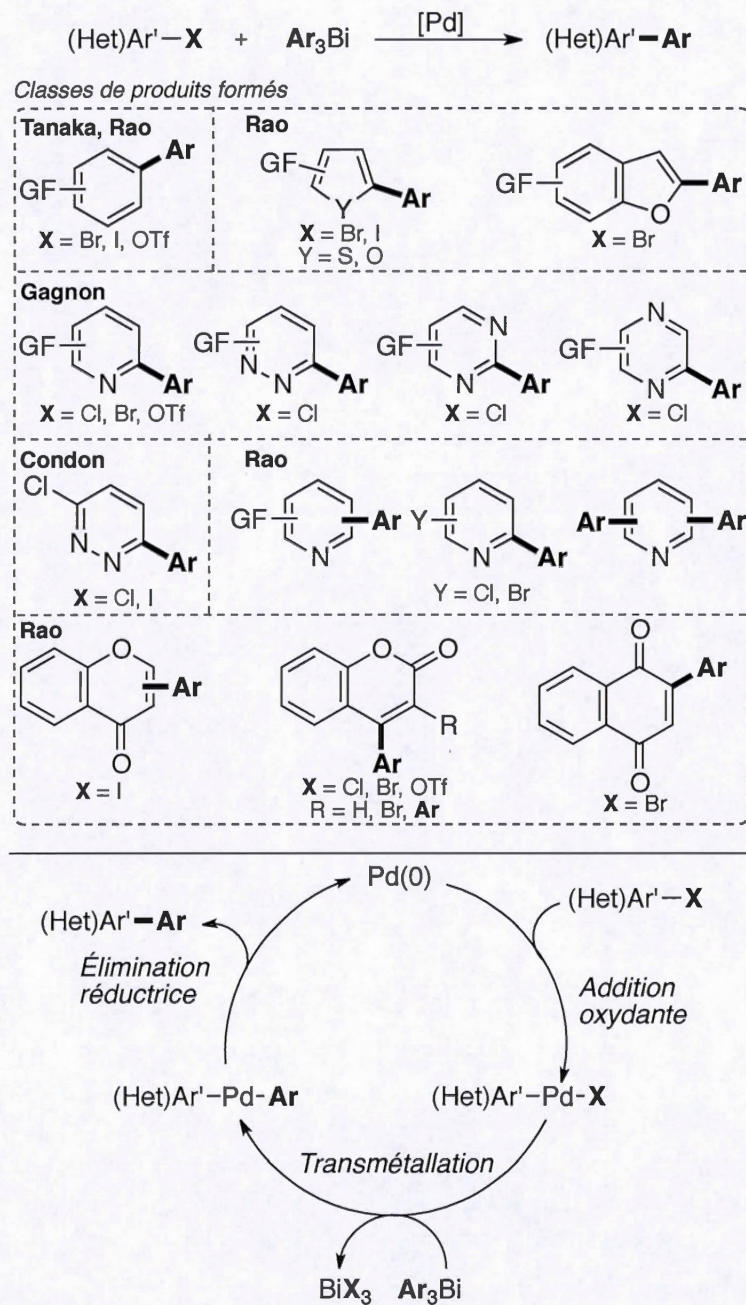
**Figure 0.6** Synthèse de benzophénones symétriques via couplage croisé entre le chlorure d'oxalyle et des triarylbismuthines.

Les années 2000 ont connu des développements importants dans la formation de liaisons C–C par des couplages croisés catalysés au palladium utilisant des organobismuthines. Les groupes de recherche de Tanaka, Rao, Condon et Gagnon ont grandement contribué au développement dans ce domaine.<sup>3,8</sup> Le couplage croisé



d'halogénures d'aryles et d'hétéroaryles avec des organobismuthines a bien été exploré. Il a été effectué sur des halogénures de benzènes, furanes, thiophènes, benzofuranes, chromones, coumarines, quinones, quinoléines, pyridines, pyrimidines, pyrazines et pyridazines. Le mécanisme, classique, est identique pour tous ces substrats. Tout d'abord, il y a addition oxydante du palladium(0) dans la liaison C–X de l'halogénure d'(hétéro)aryle, puis transmétallation avec la triarybismuthine. Enfin une élimination réductrice fournit le produit de couplage tout en régénérant le palladium(0) dans le milieu réactionnel (**Figure 0.7**). Selon les travaux du groupe de recherche de Condon, l'addition oxydante serait l'étape limitante de ces réactions.<sup>9</sup>

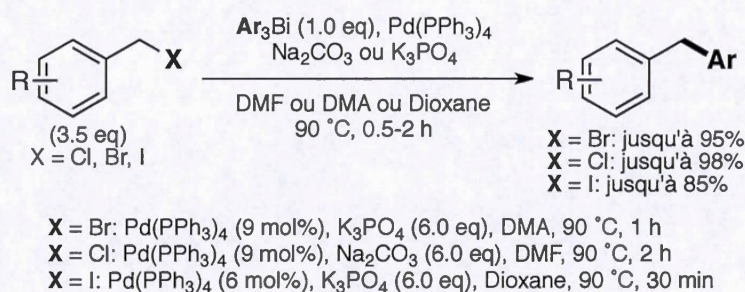




**Figure 0.7** Couplage croisé d'halogénures d'(hétéro)aryles avec des triarylbismuthines.



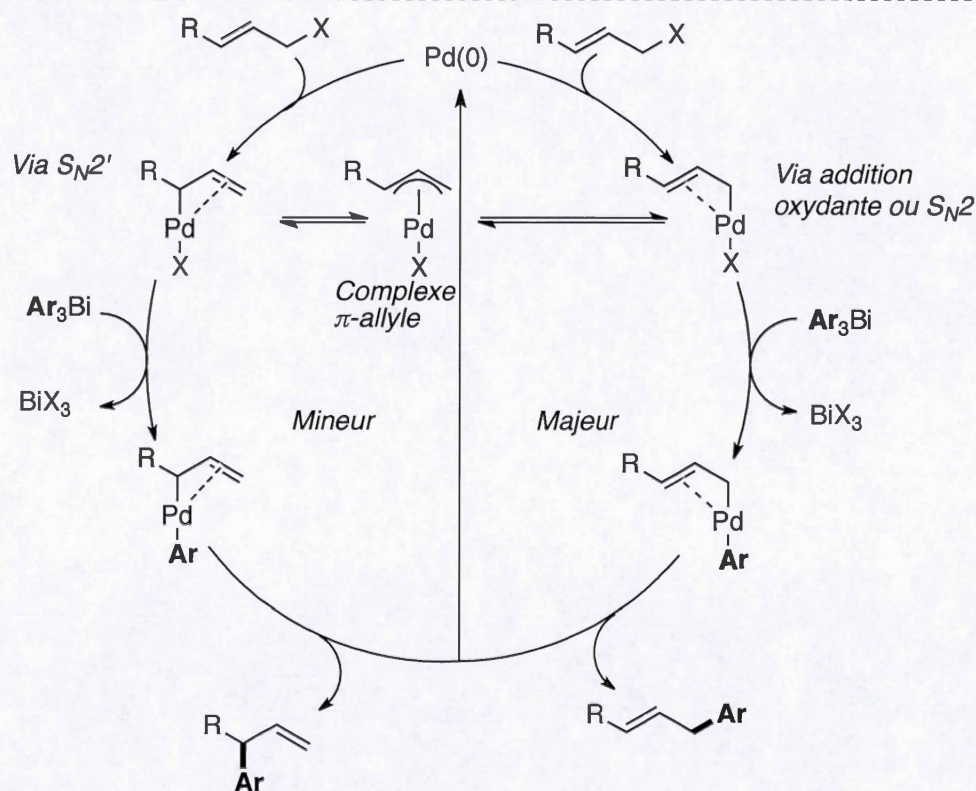
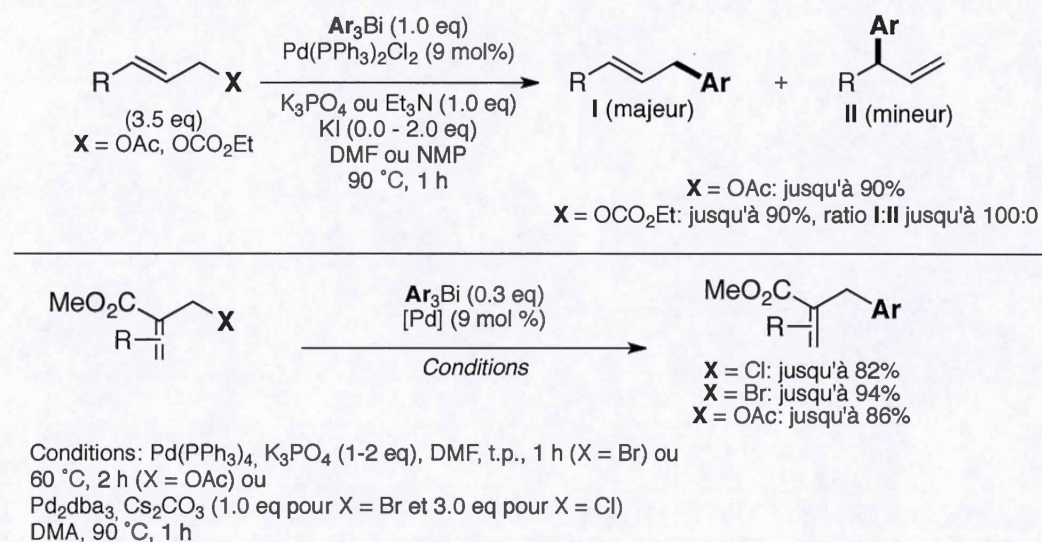
Dans le même ordre d'idées, le groupe de recherche de Rao a exploré l'arylation de chloro-, bromo- et iodobenzyles. Utilisant du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  comme catalyseur, plusieurs équivalents de base inorganique, un solvant polaire aprotique, à une température de 90 °C pendant 30 minutes ou deux heures, divers diarylméthanés ont été synthétisés avec d'excellents rendements (**Figure 0.8**). Un excès d'halogénobenzyle est employé afin d'éviter la réaction d'homocouplage. Le mécanisme réactionnel est similaire à celui proposé à la **Figure 0.7**.<sup>10</sup>



**Figure 0.8** Synthèse de diarylméthanés via couplage croisé entre halogénures de benzyles et triarylbiarylenes.

Toujours dans les couplages croisés de triarylbiarylenes au palladium, le groupe de recherche de Rao a développé une méthodologie d'arylation d'électrophiles allyliques. Cette dernière s'apparente à la réaction de Tsuji-Trost: au lieu d'une attaque nucléophile sur le carbone de l'halogénure d'allylpalladium(II), un groupement aryle de la triarylbiarylene est plutôt transféré sur le palladium par transmétallation. Une élimination réductrice mène ensuite au produit de couplage. Le mécanisme est illustré à la **Figure 0.9**.<sup>11</sup>

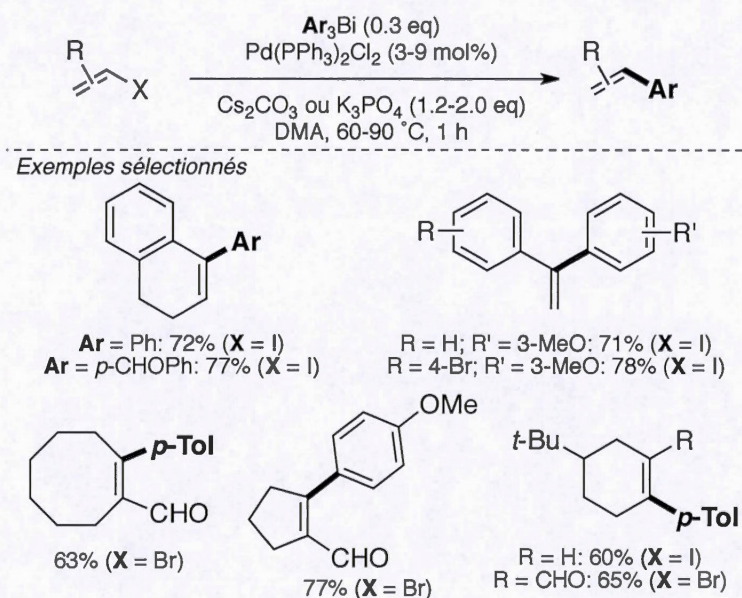




**Figure 0.9** Couplage croisé catalysé au palladium au départ d'électrophiles allyliques et de triarylbismuthines.



Puisque les carbones d'un aromatique et d'un alcène sont hybridés  $sp^2$ , ils devraient réagir de manière similaire. Rao a exploré l'arylation d'halogénoalcènes en catalyse au palladium avec des triarylbismuthines (**Figure 0.10**).<sup>12</sup> Les rendements obtenus sont légèrement plus faibles qu'avec des halogénures d'aryle. Le mécanisme proposé est semblable à celui rapporté à la **Figure 0.7**.

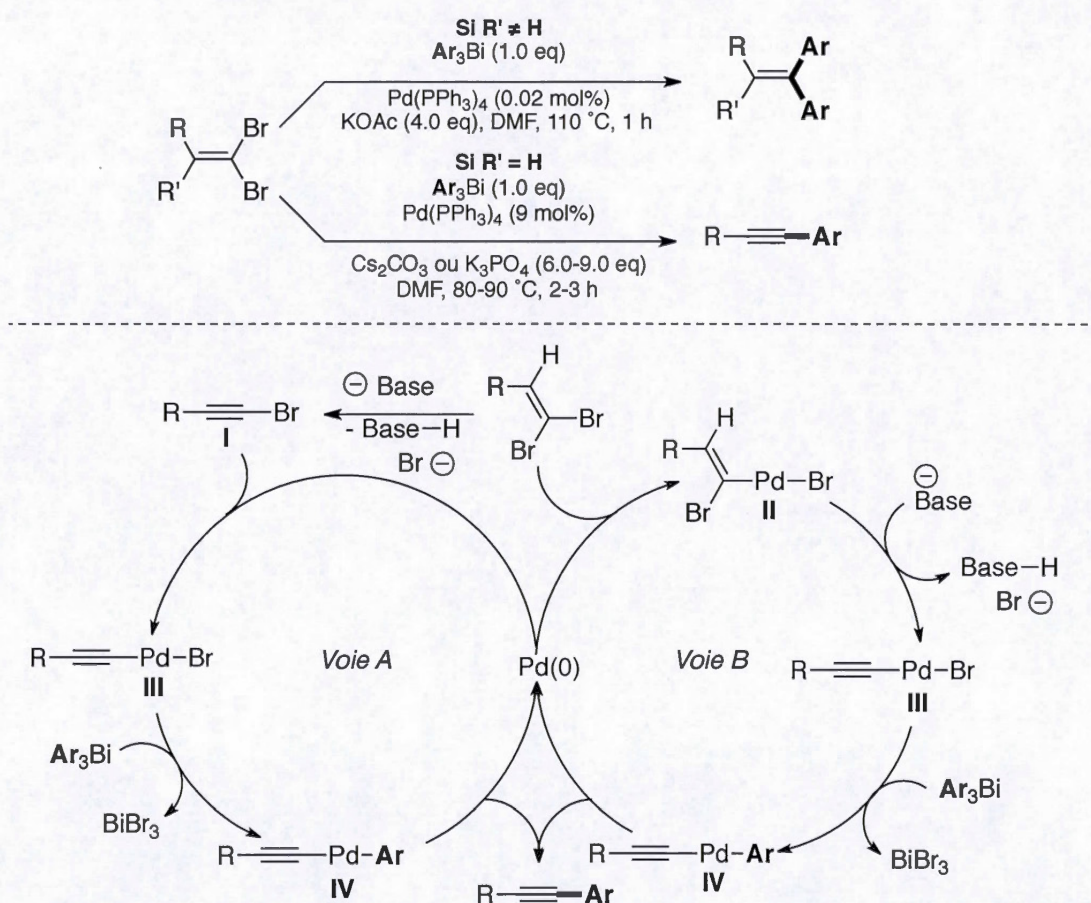


**Figure 0.10** Couplage croisé entre halogénoalcènes et triarylbismuthines.

De plus, le groupe de recherche de Rao a appliqué cette méthode de couplage croisé au palladium à des *gem*-dibromoalcènes. Deux issues se présentent lors de cette réaction: dans le cas où l'alcène est tétrasubstitué, une diarylation est observée alors que si un atome d'hydrogène est présent sur l'alcène, la formation d'alcynes arylés survient. Les auteurs proposent deux mécanismes pour l'arylation d'alcynes internes. D'une part, une réaction d'élimination E2 sur le 1,1-dibromoalcène se produit dans le milieu basique pour former le bromoalcyne **I**. Ce dernier subit ensuite une addition oxydante avec le palladium(0) pour donner le complexe **III**, et ensuite une transmétallation avec la triarylbismuthine pour générer le complexe mixte arylacylpalladium(II) **IV**. Une élimination réductrice fournit finalement l'alcyne



interne arylé désiré (Voie A). Alternativement, il y a une addition oxydante dans la liaison C–Br *trans* au groupement R du 1,1-dibromoalcène menant à l'espèce **II**. Cette dernière subit une réaction d'élimination de type E2 pour donner l'alcyne **III**. Une transmétalement avec  $\text{Ar}_3\text{Bi}$  jumelée à une élimination réductrice génère finalement le même produit convoité soit l'alcyne disubstitué (Voie B) (**Figure 0.11**).<sup>13</sup>



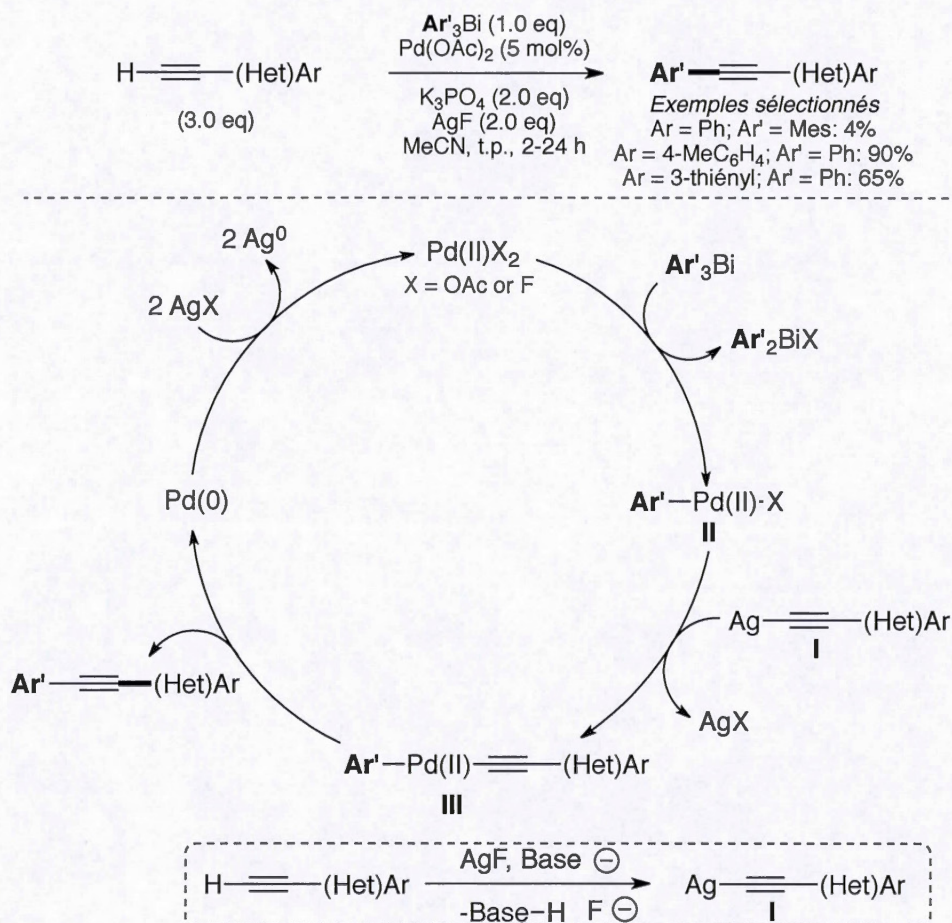
**Figure 0.11** Réactions de couplage croisé entre *gem*-dibromoalcènes et triarylbiethynyls.

La synthèse d'alcynes internes arylés est aussi possible en usant d'une seconde stratégie. En effet, le groupe de recherche de Yasuike a travaillé sur une



méthodologie permettant d'aryler un alcyne terminal à l'aide de triarylbismuthines. Cette méthodologie fait appel à un système bimétallique composé d'acétate de palladium et de fluorure d'argent et utilise le phosphate de potassium tribasique comme base. La réaction est effectuée à température pièce entre 2 et 24 heures. Une vingtaine d'alcyne ont été obtenus avec d'acceptables à d'excellents rendements en utilisant cette méthodologie. Concernant le mécanisme réactionnel, l'alcyne d'argent **I** est formé par déprotonation de l'alcyne terminal à l'aide de la base en présence du sel d'argent AgF. Une première transmétallation impliquant la triarylbismuthine survient sur le palladium(II), menant à l'espèce **II**. Une autre transmétallation entre l'organoargent **I** et l'espèce **II** forme ensuite le complexe arylalcynylpalladium(II) **III** qui subit une élimination réductrice pour fournir l'alcyne interne désiré. Le palladium(0) formé est ensuite oxydé en palladium(II) par deux équivalents de AgX pour fermer le cycle catalytique (**Figure 0.12**).<sup>14</sup>



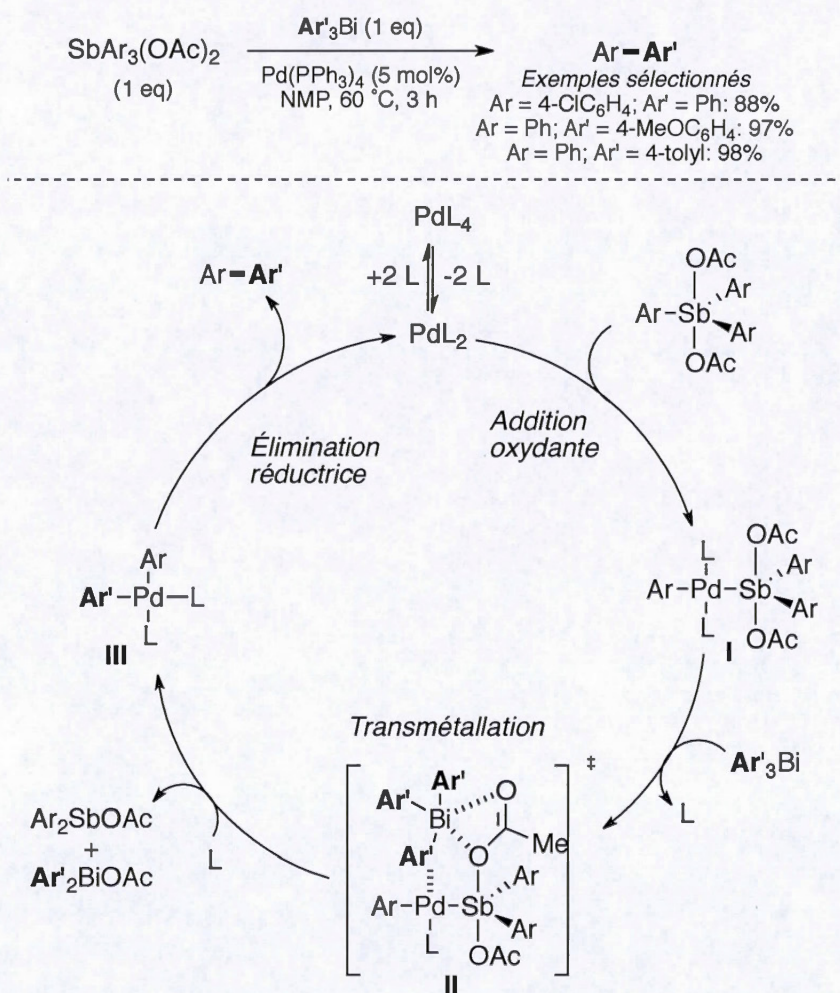


**Figure 0.12** Formation d'alcynes internes via un couplage croisé entre alcynes terminaux et triarylbismuthines.

C'est par après que le groupe de recherche de Kurita a publié des travaux sur le couplage croisé d'organostibines pentavalents avec des organobismuthines trivalentes. La réaction s'effectue dans le NMP à 60 °C pendant trois heures en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Les biaryles produits dans ces travaux sont obtenus avec d'excellents rendements. Le mécanisme proposé est le suivant: la perte de deux ligands datifs au départ de PdL<sub>4</sub> (18 e<sup>-</sup>) se produit afin d'obtenir PdL<sub>2</sub> qui possède alors 14 électrons dans la sphère du métal. S'ensuit une addition oxydante dans la liaison Sb-C afin de former le complexe I. Une transmétallation à partir de Ar'<sub>3</sub>Bi sur



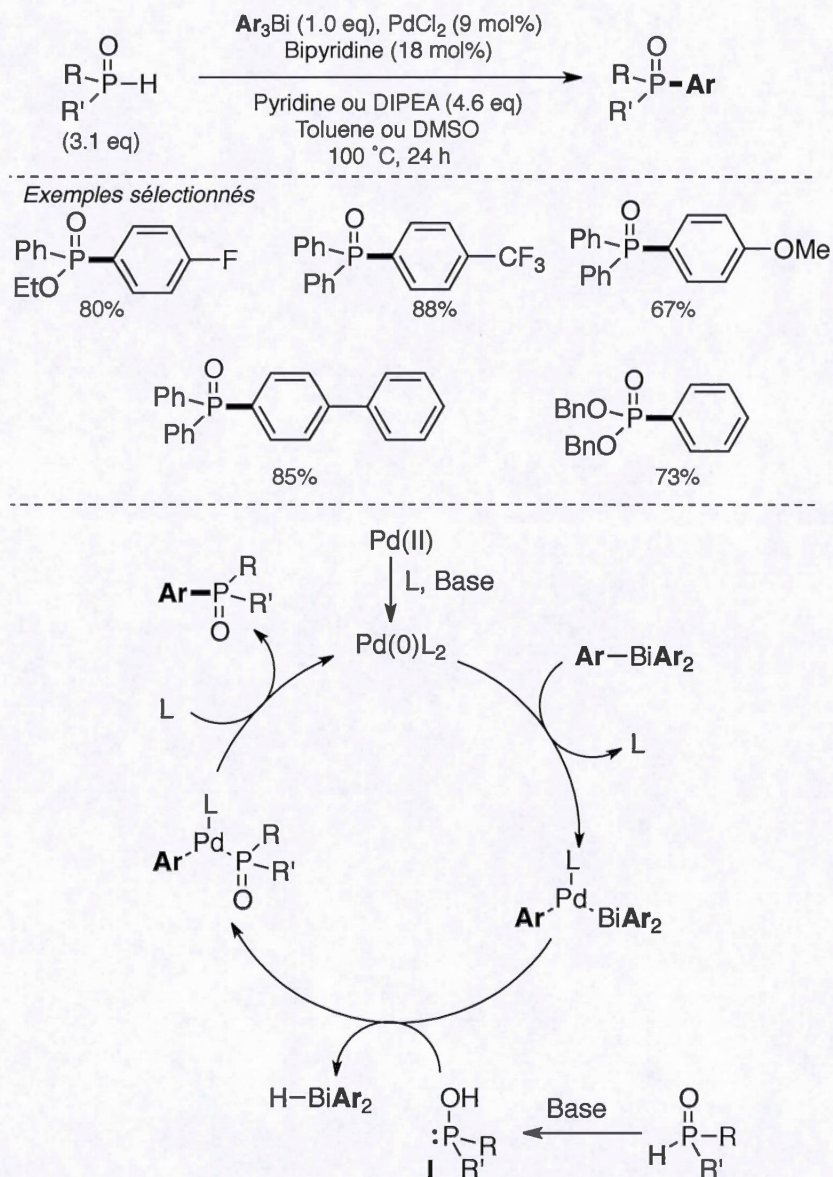
**I** via l'état de transition **II** où le bismuth, étant oxophile, vient se chélater aux oxygènes d'un groupement acétate appartenant à l'antimoine, permet ensuite de générer le complexe mixte diarylpalladium(II) et de libérer un organostibine trivalent et  $\text{Ar}'_2\text{BiOAc}$ . L'élimination réductrice vient compléter le cycle catalytique pour ainsi donner le biaryle désiré (**Figure 0.13**).<sup>15</sup>





Le couplage croisé avec des triarylbismuthines et des composés contenant du phosphore a été rapporté pour la première fois par le groupe de recherche de Zhao.<sup>16</sup> Les auteurs ont pu obtenir des oxydes de phosphines, des phosphinates et des phosphonates avec des rendements de modestes à excellents. La méthodologie consiste à employer un organophosphore de type  $P(=O)-H$ , du palladium(0) généré *in situ* à partir du  $PdCl_2$  et de la pyridine ou du DIPEA, de la bipyridine dans le toluène ou le DMSO à 100 °C pendant une journée. Les auteurs ont émis l'hypothèse suivante pour le mécanisme: la déprotonation de l'organophosphore(V)  $RR'P(O)H$  mène à l'hydroxyorganophosphore(III) **I**. Il y aurait ensuite addition oxydante dans la liaison C–Bi pour donner un complexe  $ArPdBiAr_2L$ , transmétallation avec **I** et élimination réductrice pour former le phosphonate, le phosphinate ou l'oxyde de phosphine correspondant et régénérer le palladium(0) (**Figure 0.14**). Au sein du même article, des études en chimie computationnelle viennent soutenir cette hypothèse.





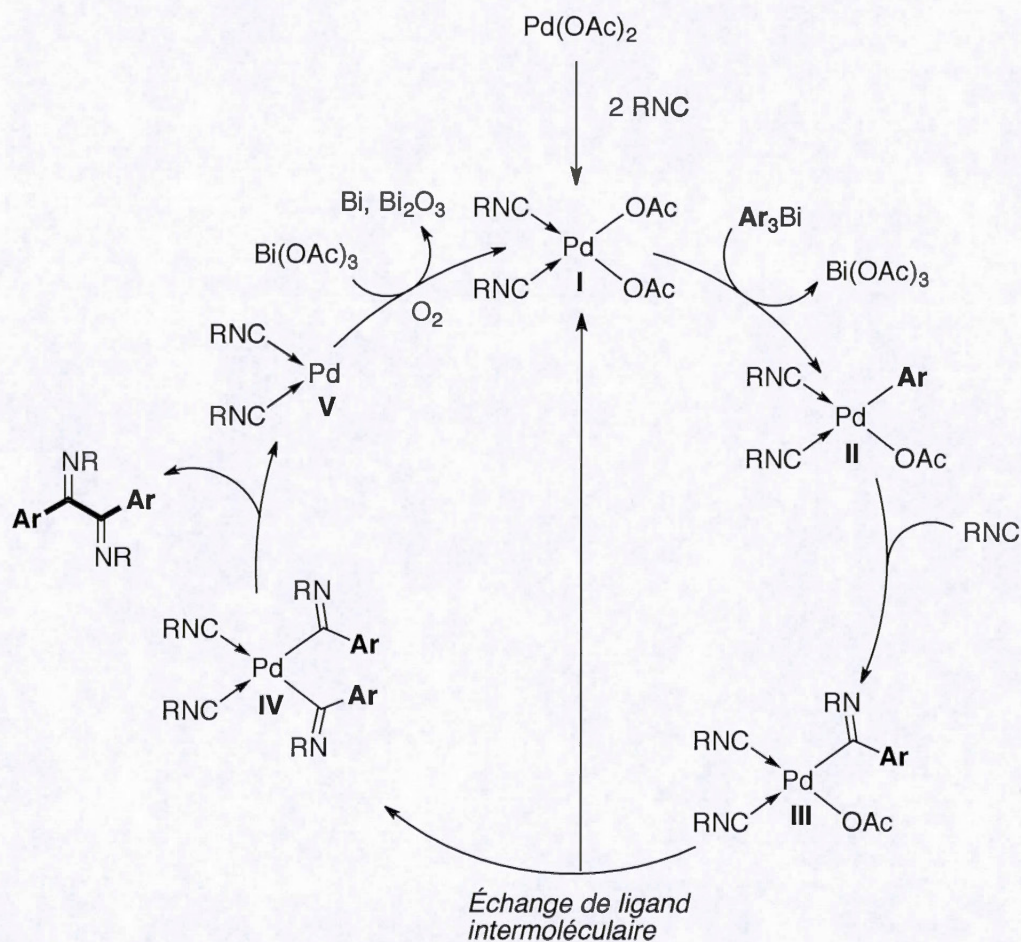
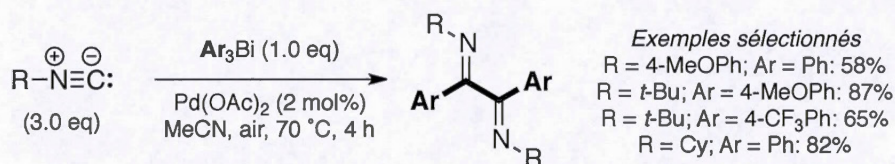
**Figure 0.14** Formation de lien P–C via couplage croisé entre organophosphores et triarylbismuthines.

Plus récemment, le groupe de recherche d'Ogawa a publié des travaux sur le couplage croisé entre des isonitriles et des triarylbismuthines menant à la formation de  $\alpha$ -diimines (**Figure 0.15**). La réaction est catalysée par 2 mol % d'acétate de palladium(II) sans base. Elle est effectuée dans l'acétonitrile à 70 °C pendant quatre



heures en présence d'air pour générer des  $\alpha$ -diimines avec de bons à d'excellents rendements. Le mécanisme proposé par les auteurs débute par la coordination de deux équivalents d'isonitrile sur le palladium(II), formant l'espèce **I** à 16 électrons. Une transmétallation avec l'organobismuthine mène ensuite au complexe **II**. Une insertion de l'isonitrile dans la liaison Pd–Ar génère alors l'espèce **III**. Deux équivalents de **III** passeraient par un échange de ligand intermoléculaire, résultant en la formation des complexes **I** et **IV**. L'élimination réductrice à partir du complexe **IV** donnerait alors le produit désiré de la réaction, soit la  $\alpha$ -diimine, tout en formant l'espèce palladium(0) **V** qui se ferait ensuite oxyder pour redonner le complexe de départ **I**, fermant ainsi le cycle catalytique. Du bismuth métallique ainsi que l'oxyde de bismuth seraient formés comme sous-produits de réaction par réaction avec l'oxygène dans l'air.<sup>17</sup>



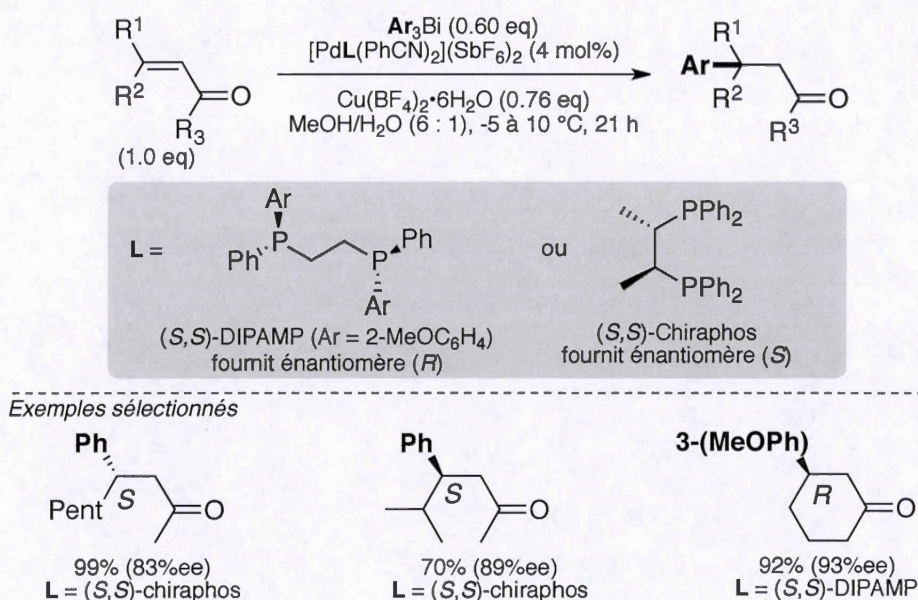


**Figure 0.15** Formation de  $\alpha$ -diimines à partir d'isonitriles et de triarylbismuthines catalysée au palladium.

Un des rares exemples de catalyse asymétrique utilisant des organobismuthines a été exploré par le groupe de recherche de Miyaura dans le milieu des années 2000. En utilisant un complexe de palladium dicationique  $[\text{Pd}(\text{PhCN})_2][\text{SbF}_6]_2$ , un sel de cuivre  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  et une phosphine chirale, une addition 1,4 énantiosélective sur des



énones est observée. Les substrats peuvent être cycliques ou acycliques et la stéréochimie peut être contrôlée via la phosphine chirale utilisée, l'énantiomère (*S*) étant obtenu avec la (*S,S*)-chiraphos et l'énantiomère (*R*) étant plutôt formé avec la (*S,S*)-DIPAMP (**Figure 0.16**). De très bons, voire d'excellents rendements sont obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95%.<sup>18</sup>

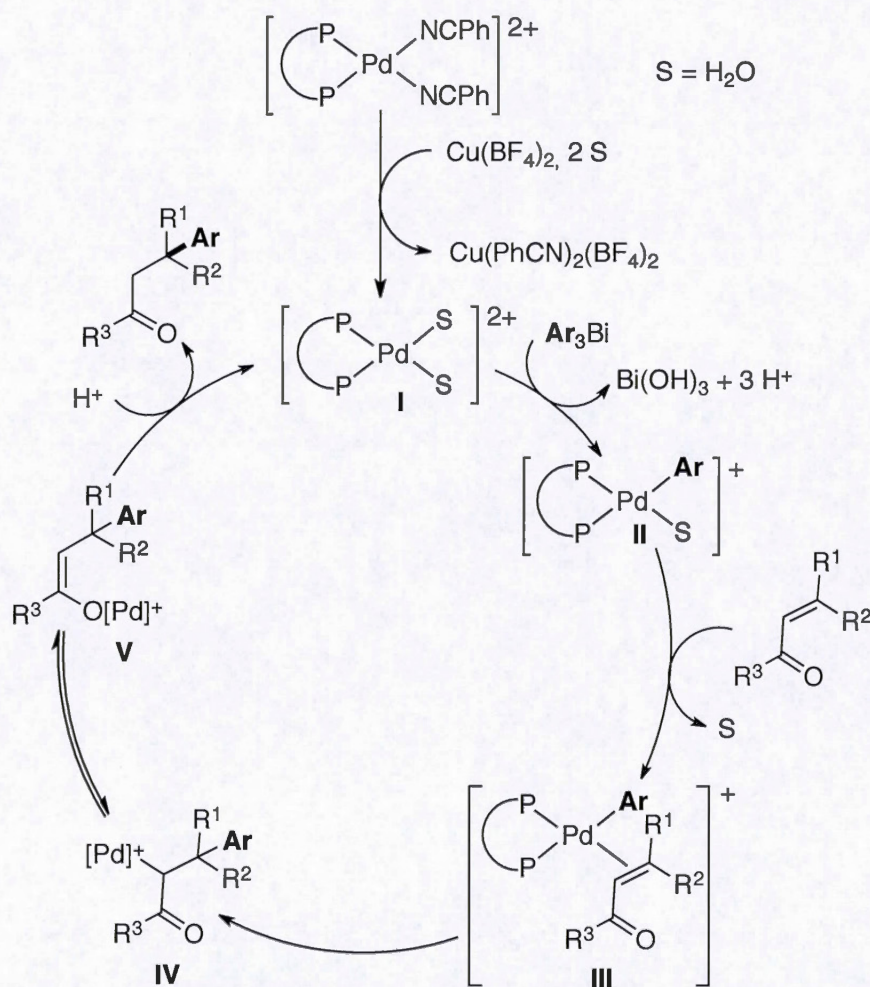


**Figure 0.16** Addition 1,4 énantiosélective de triarylbismuthines sur des énonés catalysée au palladium.

Le mécanisme suggéré par les auteurs fait intervenir un échange de ligands entre le palladium(II) et le cuivre(II); les ligands benzonitriles sont transférés sur le sel de cuivre et l'eau prend ainsi place dans les nouveaux sites de coordination libérés sur le palladium afin de fournir le complexe **I** où la phosphine bidentate est présente. S'ensuit une transmétallation avec la triarylbismuthine pour donner l'espèce **II**. Cette espèce a été confirmée par cristallographie de rayons X. La décooordination de l'eau et la coordination de l'énone mène alors au complexe **III**, puis l'alcène s'insère dans le lien Pd–Ar pour donner l'espèce **IV**. Cette espèce, qui est en équilibre avec sa forme



énolique **V** subit finalement une protolyse pour générer le produit d'addition-1,4 et reformer le complexe de palladium(II) (**Figure 0.17**).



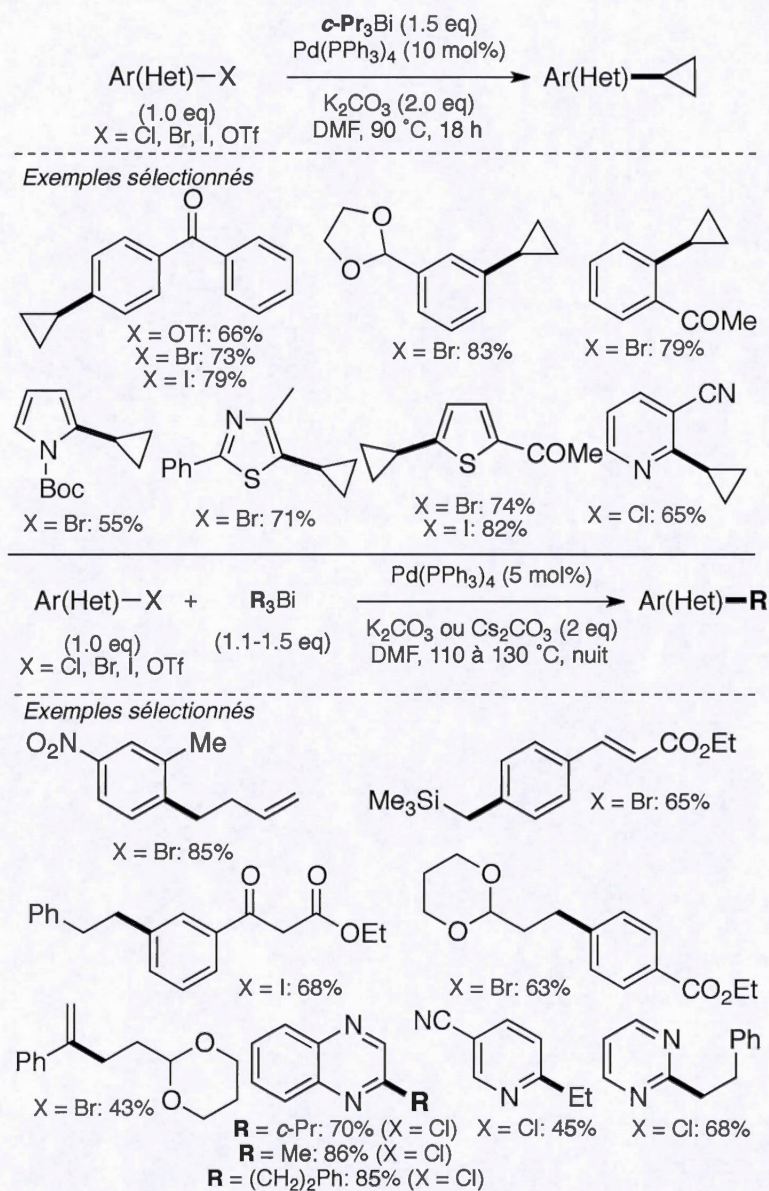
**Figure 0.17** Mécanisme réactionnel de l'addition 1,4 énantiosélective de triarylbismuthines sur des énones.

Jusqu'à maintenant, il n'a été question que de triarylbismuthines  $\text{Ar}_3\text{Bi}$ . Toutefois, les réactions de couplage croisé ont aussi été réalisées avec des trialkylbismuthines  $\text{R}_3\text{Bi}$  par le groupe de recherche de Gagnon. Étant pyrophoriques, ces réactifs doivent être générés *in situ* ou bien synthétisés au préalable en absence d'oxygène. Par



conséquent, la purification de ces réactifs se voit plus complexe. La réaction de couplage croisé développée par le groupe Gagnon consiste à coupler une trialkylbismuthine avec un halogénure d'(hétéro)aryle dans le DMF à 90 °C pendant 18 heures en présence de tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) et de carbonate de potassium. Les trialkylbismuthines sont générées *in situ* et sont utilisées directement dans la réaction de couplage. En utilisant ce protocole, plusieurs produits de couplage ont été obtenus avec de bons à d'excellents rendements. Plusieurs groupes fonctionnels sont tolérés par cette méthode. De manière générale, une quantité supérieure de trialkylbismuthine est nécessaire afin d'avoir de meilleurs rendements (**Figure 0.18**).<sup>19</sup> De plus, cet article démontre que la réaction d'élimination d'hydrure  $\beta$ , souvent problématique avec d'autres alkylmétaux tels que des organozinciques et des organoaluminiums, n'est pas en compétition avec la réaction de couplage croisé dans le cas des  $R_3Bi$ . Le mécanisme réactionnel est le même que pour les triarylbismuthines (**Figure 0.7**).





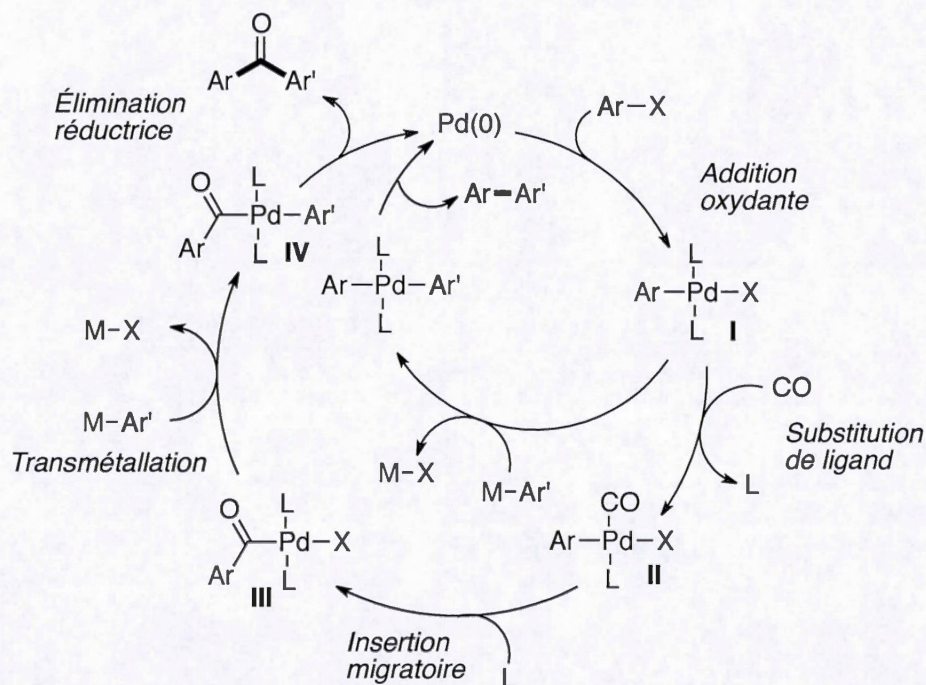
**Figure 0.18**      Couplage croisé entre halogénures et trialkylbismuthines catalysé au palladium.



### 0.3 Généralités sur les couplages croisés carbonylatifs au palladium

Les couplages carbonylatifs au palladium ont vu le jour aux environs des années 1980.<sup>1</sup> Ces réactions sont similaires à un couplage croisé à l'exception qu'elles sont effectuées en présence de monoxyde de carbone, ce qui permet l'insertion du CO entre les deux partenaires de couplage menant à des composés carbonylés. Évidemment, puisque la réaction de couplage croisé directe menant au composé biaryle (i.e. sans CO) reste possible, cette dernière rentre en compétition avec la réaction de couplage croisé carbonylatif. La vitesse relative des étapes de transmétallation et de coordination de CO vont dicter le rapport des produits de couplage direct (biaryle) et de couplage carbonylatif (composé carbonylé) obtenus. La **Figure 0.19** présente le mécanisme général de cette transformation. Tout d'abord, il y a addition oxydante dans la liaison Ar–X menant à l'espèce **I** suivi par une substitution de ligand avec le monoxyde de carbone pour donner le complexe **II**. Ensuite, il y a insertion migratoire du CO entre le groupement R et le palladium pour fournir le complexe halogénoacylpalladium(II) **III**. Une transmétallation avec un organométallique Ar'M donne alors l'espèce **IV** qui subit une élimination réductrice afin de produire la cétone désirée et fermer le cycle catalytique en régénérant le palladium(0).

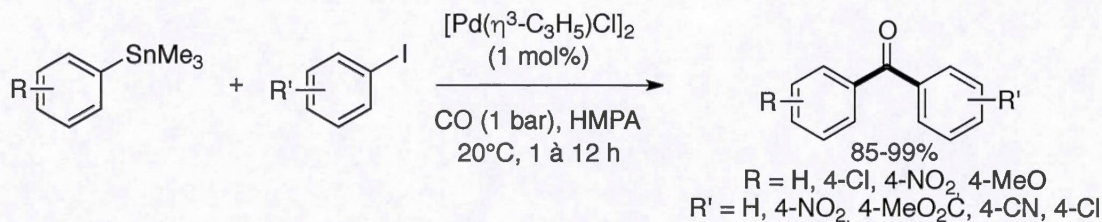




**Figure 0.19** Mécanisme général de couplage croisé carbonylatif en compétition avec le couplage croisé.

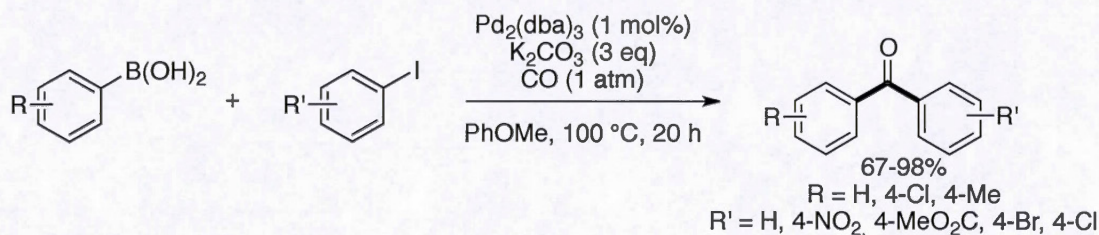
Le groupe de recherche de Beletskaya a été le premier à publier des travaux sur un couplage croisé carbonylatif. Son groupe de recherche a développé une réaction de Stille carbonylative où un aryltriméthylétain est couplé avec un iodure d'aryle en présence d'un dimère de chlorure d'allylpalladium(II) sous 1 atmosphère de monoxyde de carbone (**Figure 0.20**). La réaction est réalisée dans le HMPA à 20 °C pendant une ou douze heures et donne accès à des benzophénones non symétriques dans des rendements allant jusqu'à 99%.<sup>1</sup>





**Figure 0.20** Réaction de Stille carbonylative.

Le groupe de recherche de Suzuki a révolutionné la chimie en publiant des travaux sur la formation de liens C–C catalysée par des complexes de métaux de transition et utilisant des halogénures d'aryle et d'hétéroaryle et des acides boroniques. Peu de temps après la publication des travaux de Beletskaya, la réaction de Suzuki carbonylative a aussi été rapportée. Cette réaction est encore fréquemment utilisée de nos jours pour accéder à des benzophénones non symétriques.<sup>1</sup> Voici un exemple plus récent de cette réaction tiré des travaux du groupe de Xue (**Figure 0.21**).<sup>20</sup>



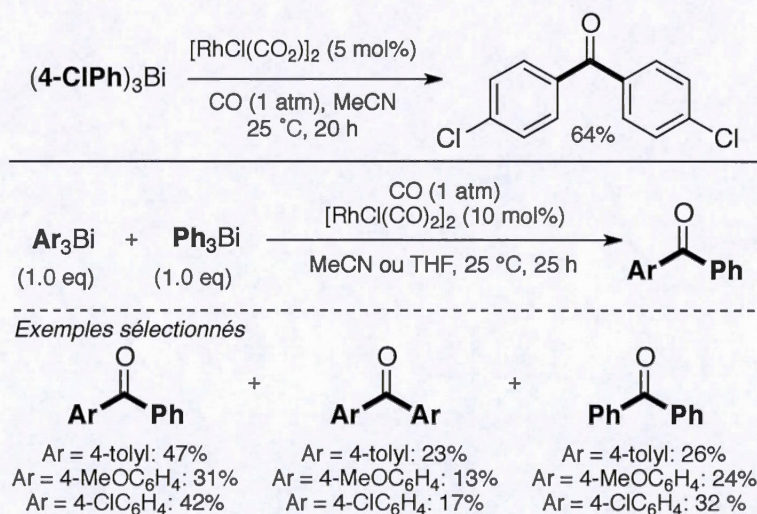
**Figure 0.21** Réaction de Suzuki carbonylative.

D'autres réactions de couplage carbonylatif formant des benzophénones non symétriques sont présentées à la section 0.5.2. Des réactifs de type organoaluminiums, organoindiums, organomagnésiums, organosiliciums et organozinciques ont été employés.



#### 0.4 Les triarylbismuthines dans les réactions de couplage carbonylatif

Dans la littérature, bien peu d'exemples traitent de réactions de couplage carbonylatif impliquant des triarylbismuthines. Le premier exemple remonte en 1992 avec le groupe de recherche de Uemura. Ce dernier a publié deux articles portant sur la synthèse de benzophénones symétriques et non symétriques à partir de triarylbismuthines. En utilisant un complexe dimérique de rhodium(I), du monoxyde de carbone à pression atmosphérique dans l'acétonitrile ou le THF à 25 °C, les benzophénones correspondantes ont été obtenues avec des rendements acceptables. Étant donné la présence de deux triarylbismuthines en solution, le processus de formation de benzophénones symétriques était en compétition avec celui de formation de benzophénones non symétriques, expliquant les rendements acceptables obtenus (**Figure 0.22**).<sup>21</sup>

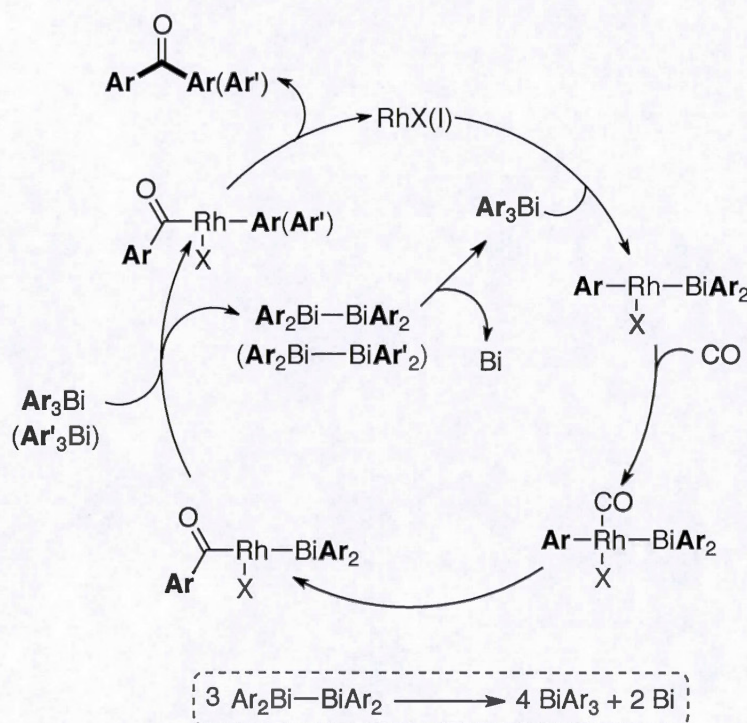


**Figure 0.22** Couplage carbonylatif de triarylbismuthines catalysé au rhodium.

Le mécanisme réactionnel proposé débute par une addition oxydante dans la liaison Bi–Ar suivi d’une coordination d’un ligand CO. L’insertion migratoire du CO dans la liaison Rh–Ar mène ensuite à un acylrhodium qui subit une transmétallation pour donner un complexe acylarylrhodium(III). Une élimination réductrice mène à la



formation de la benzophénone symétrique ou non symétrique et permet de régénérer le complexe de rhodium(I). Comme dans la réaction d'homocouplage présentée à la **Figure 0.4**, les auteurs indiquent qu'il y a formation de bismuth métallique. Ils justifient sa formation par la transformation de tétraaryldibismuthine en triarylbismuthine et bismuth métallique (**Figure 0.23**).

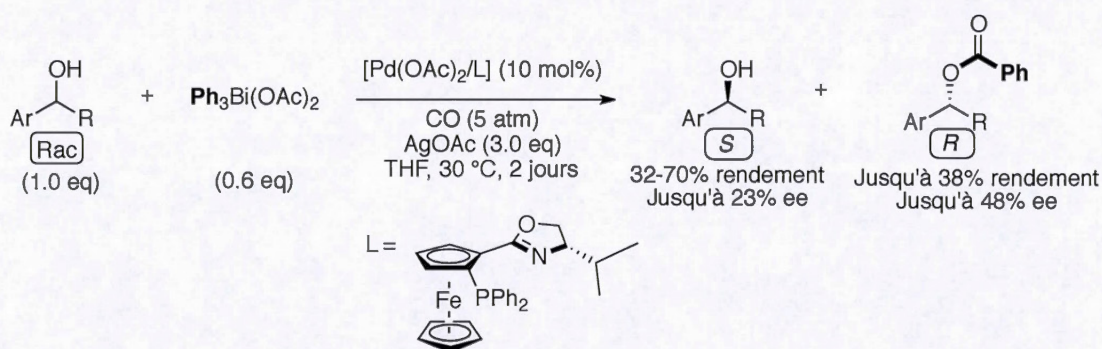


**Figure 0.23** Mécanisme réactionnel de couplage carbonyle catalysé au rhodium et triarylbismuthines.

Quelques années plus tard, le même groupe de recherche a publié des travaux portant sur la résolution cinétique d'alcools secondaires. Un mélange racémique d'alcools secondaires est benzoylé par réaction avec le triphenylbismuthdiacétate en présence d'acétate de palladium(II), d'acétate d'argent(I), d'un ligand chiral sous cinq atmosphères de monoxyde carbone dans le THF à 30 °C pendant deux jours. Puisque le produit de départ est habituellement un mélange 50:50 des deux énantiomères, lors



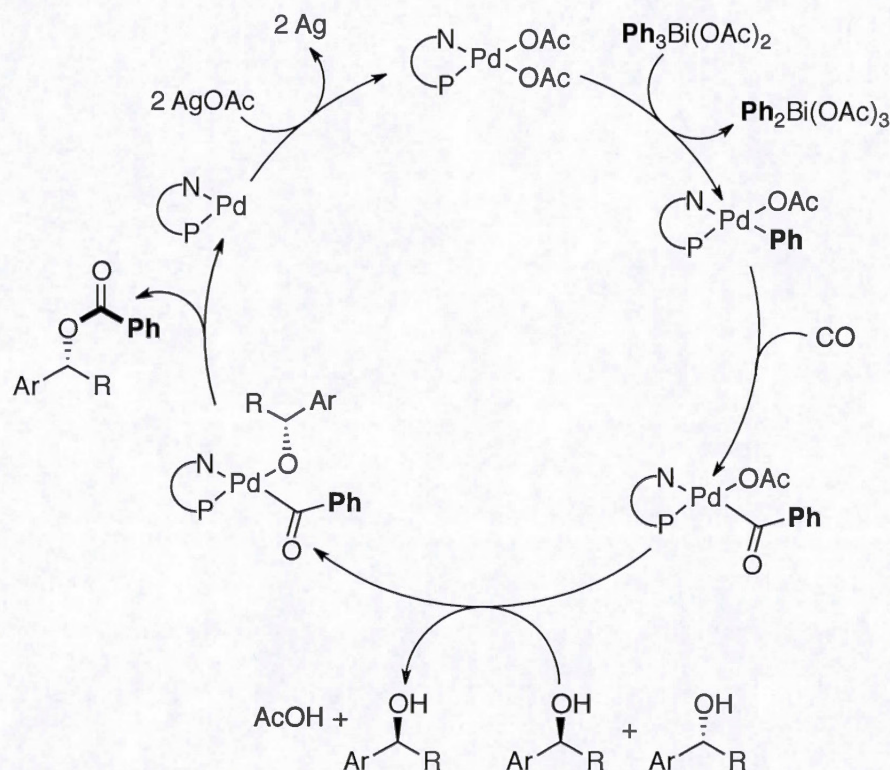
d'une résolution cinétique, le plus haut rendement de réaction attendu ne peut être que de 50%. La résolution est basée sur le principe que l'un des énantiomères réagit préférentiellement selon l'énergie des états de transition de réaction. On remarque dans ce cas que l'excès énantiomérique de la benzylation va jusqu'à 48%, ce qui signifie que l'on obtient 74% d'énantiomère (*R*) et 26% d'énantiomère (*S*), donc un ratio assez élevé de 3:1 (**Figure 0.24**).<sup>22</sup>



**Figure 0.24** Résolution cinétique d'alcools secondaires via une réaction de couplage carbonylatif croisé.

En ce qui a trait au mécanisme, une transmétallation sur le complexe de palladium(II) survient tout d'abord avec le réactif de bismuth pentavalent. La coordination de ligand CO suivi de l'insertion migratoire de ce dernier dans la liaison Pd–Ph mène alors à la formation d'un complexe acylpalladium(II). Le déplacement d'un acétate par l'alcoolate s'effectue, générant de l'acide acétique. L'élimination réductrice fournit ensuite le produit de benzylation de l'alcool secondaire. Finalement, le palladium(0) est de nouveau oxydé en palladium(II) à l'aide de l'acétate d'argent (**Figure 0.25**).



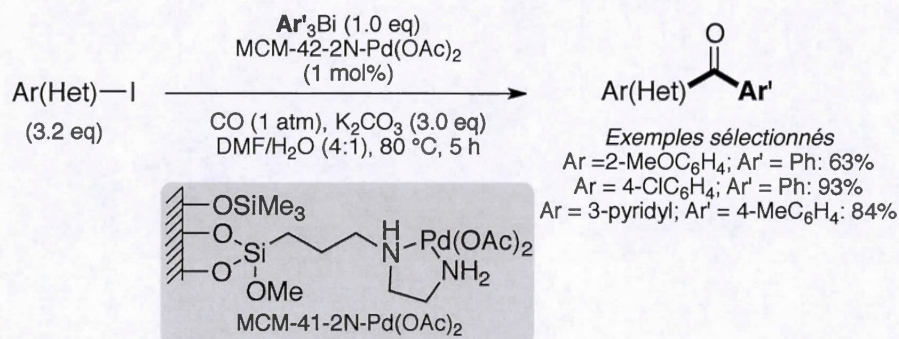


**Figure 0.25** Mécanisme réactionnel de la résolution cinétique.

Jusqu'à tout récemment, le groupe de recherche de Uemura était le seul à avoir utilisé les organobismuthines dans des réactions de couplage croisé carbonylatif. À la fin du mois d'avril 2016, le groupe de recherche de Cai a publié un article sur la synthèse de benzophénones non symétriques. Des triarylbismuthines  $\text{Ar}'_3\text{Bi}$  sont couplées avec des iodures d'aryle ou d'hétéroaryle  $(\text{Het})\text{ArI}$  en présence de monoxyde de carbone et de carbonate de potassium. La réaction est effectuée dans un mélange DMF/eau (4:1) à 80 °C pendant cinq heures. Le groupe de recherche a développé son propre catalyseur, le MCM-41-2N-Pd(OAc)<sub>2</sub>. Il s'agit d'acétate de palladium(II) greffé sur de la silice. Bien que les rendements obtenus soient excellents, très peu de triarylbismuthines ont été utilisées (uniquement six) dans la formation de benzophénones. De plus, la préparation du catalyseur requiert cinq journées et est



faite à partir de MCM-41, un matériel mésoporeux qui requiert quatre journées supplémentaires de préparation ainsi que plusieurs étapes de purification.<sup>23</sup>

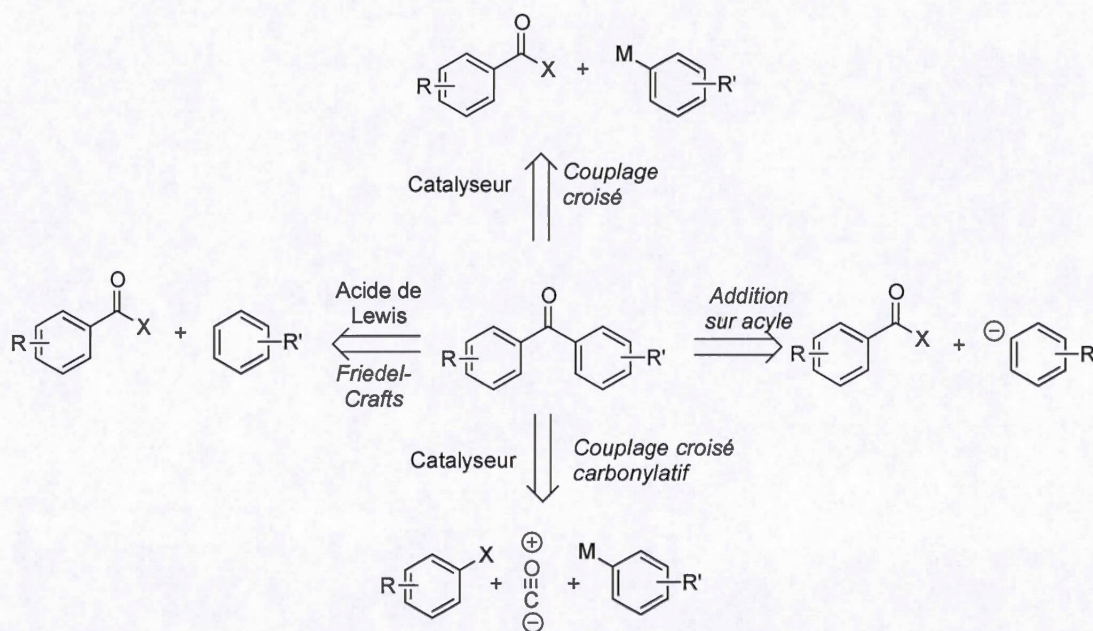


**Figure 0.26** Couplage croisé carbonylatif de triarylbismuthines avec des iodures d'(hétéro)aryles catalysé au palladium.



### 0.5 Différentes voies de synthèse des benzophénones

Au travers des sections précédentes, quelques stratégies de synthèse menant à des benzophénones en une seule étape ont été discutées. De manière générale, on peut regrouper ces stratégies en quatre grandes familles: les réactions de couplage croisé impliquant des substrats de type benzoyles ou aroyles, les réactions de couplage croisé carbonylatif, les réactions d'addition d'organométalliques sur des acyles ainsi que les réactions de substitution électrophile aromatique de type Friedel-Crafts (**Figure 0.27**).



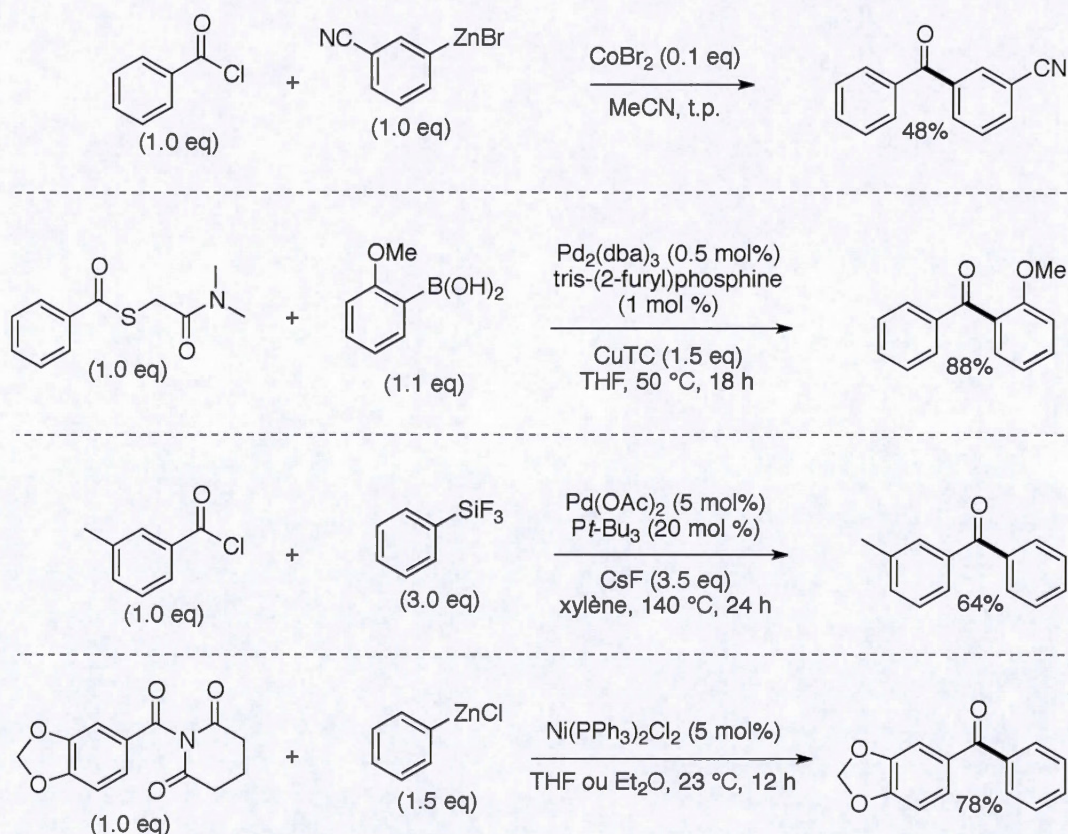
**Figure 0.27** Principales voies de synthèse directes des benzophénones.

#### 0.5.1 Formation de benzophénones via couplage croisé

Comme cette partie a partiellement été décrite dans la section 0.2 (voir **Figure 0.5**), seulement un résumé de cette approche sera donné. Le couplage croisé entre un arylmétal et un chlorure de benzoyle permet d'accéder rapidement à des



benzophénones non symétriques. Cette réaction peut être catalysée par le palladium, le nickel ou le cobalt. La littérature révèle que l'atome de chlore n'est pas le seul groupement où l'addition oxydante est possible dans un acyle. L'addition oxydante peut aussi s'effectuer au sein d'amides, d'imides et de thioesters.<sup>24</sup> De surcroît, en plus de ceux déjà présentés, les réactifs de type Ar-M peuvent être soit des trifluoroarylsilanes, des organozinciques ou des acides boroniques. En général, ces réactions demandent de hautes températures, de longs temps de réaction, des réactifs nécessitant une atmosphère inerte ou des produits de départ non disponibles commercialement. La **Figure 0.28** présente quelques exemples de couplage croisé entre des arylmétaux et des chlorures d'acyle, des thioesters et des dérivés d'amide tirés de la littérature récente.



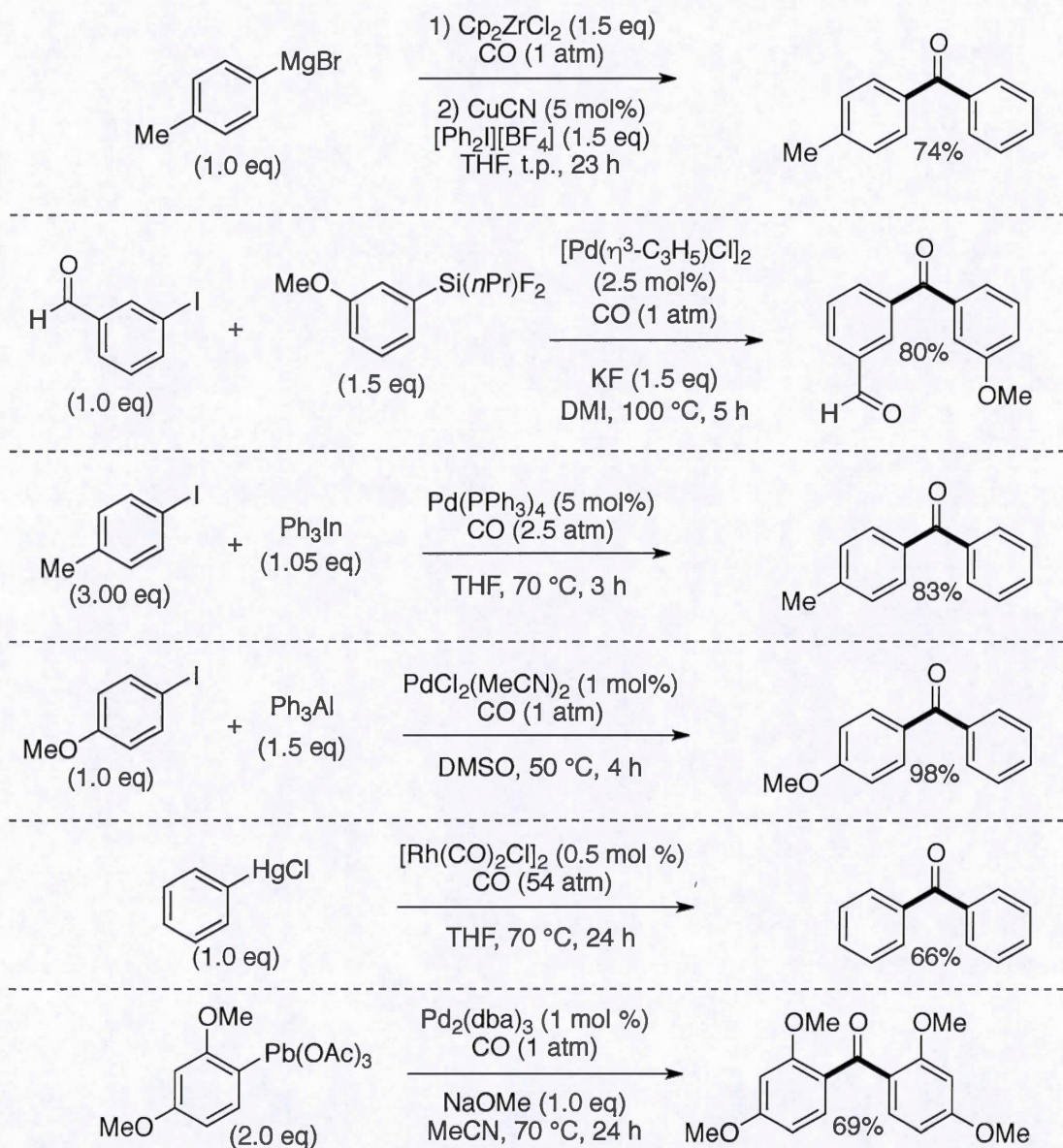
**Figure 0.28** Synthèse de benzophénones via couplage croisé.



### 0.5.2 Formation de benzophénones via couplage carbonyle

Depuis les premiers couplages carbonyle présentés à la section 0.3, il est possible de trouver plusieurs articles apportant de nouvelles méthodologies sur le même type de réaction. En général, ces couplages carbonyle sont catalysés au rhodium, au palladium ou encore au cuivre. Plusieurs classes de réactifs ont été employées pour la synthèse de benzophénones, soit les organomagnésiens, les iodoniums, les organosilanes, les organoindiums, les organoaluminiums, les organomercures ainsi que les organoplombs. De manière globale, ces réactifs sont soit pyrophoriques, incompatibles avec l'humidité ou la présence d'oxygène, toxiques ou présentent une faible compatibilité avec les groupements fonctionnels. Aussi, les méthodologies nécessitent de longs temps de réaction, un chauffage important ou bien un excès de réactifs. La **Figure 0.29** résume différents exemples choisis de couplages croisés carbonyle de la littérature.<sup>25</sup>





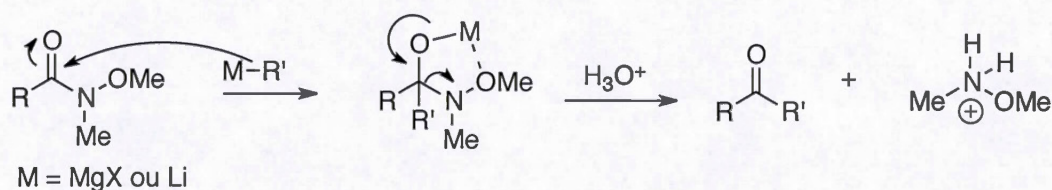
**Figure 0.29** Synthèse de benzophénones via couplage croisé carbonylatif.

### 0.5.3 Formation de benzophénones via addition sur des acyles

Cette méthode est similaire à une réaction de couplage croisé avec un acyle. La différence est qu'aucun catalyseur n'est employé lors de la réaction. Il s'agit donc uniquement d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile. L'amide de



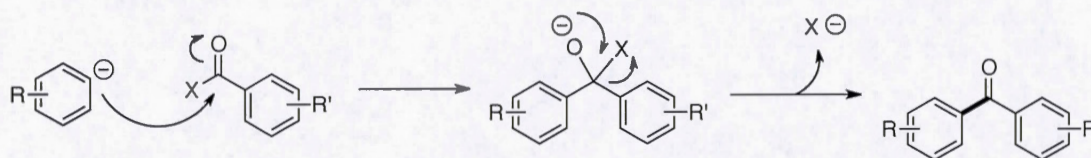
Weinreb  $\text{RC(O)N(OMe)Me}$  a été développé afin de contrer la double addition d'un organométallique sur un chlorure d'acyle  $\text{RC(O)Cl}$  ou un ester  $\text{RC(O)OR'}$ . En effet, la cétone formée après la première addition est tout autant réactive face à des organométalliques que les substrats carbonylés de départ. Au contraire, l'amide de Weinreb subit une seule addition d'organométallique puisque le premier intermédiaire d'addition est stabilisé par le groupement N-OMe. Ce n'est que lors du parachèvement acide que la cétone est relâchée (**Figure 0.30**).



**Figure 0.30** Mécanisme d'addition d'organométallique sur l'amide de Weinreb.

Si l'addition est faite directement sur un  $\text{RC(O)X}$ , il faut alors faire la réaction à de basses températures et employer un agent chélatant pour modifier la réactivité de l'organométallique.<sup>26</sup> Le mécanisme est illustré à la **Figure 0.31**. L'aryle nucléophile attaque l'acyle électrophile. La charge est alors délocalisée sur l'atome d'oxygène, étant plus électronégatif. Ensuite, l'oxygène reforme le carbonyle en expulsant le nucléofuge X.

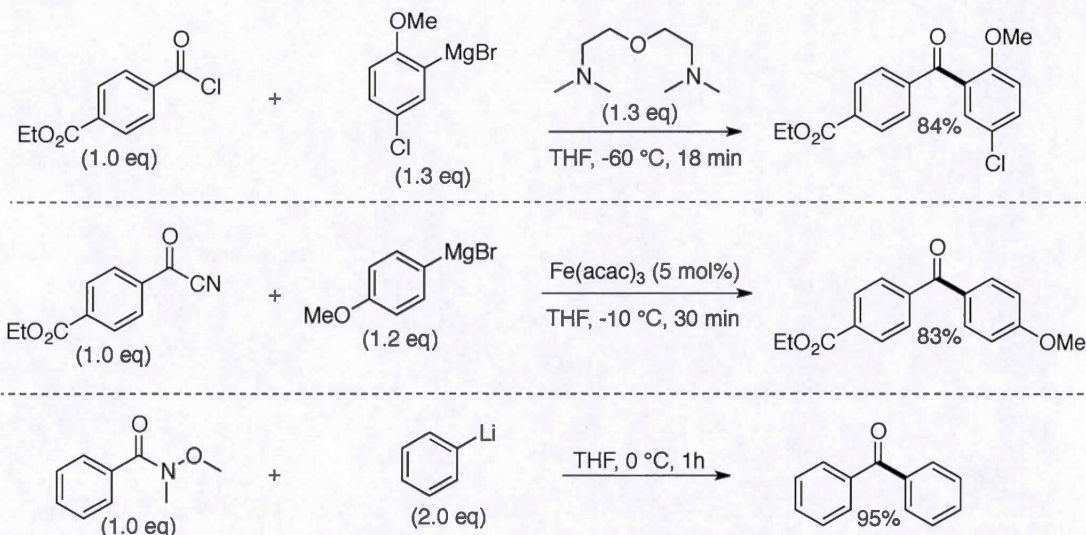




**Figure 0.31** Mécanisme d'addition sur acyle.

Dans la littérature, on retrouve généralement des organomagnésiens ou des organolithiens comme source d'aryle nucléophile. En ce qui concerne l'acyle électrophile, des chlorures d'acyle ou des amides de Weinreb sont généralement employés. On peut également trouver des méthodologies faisant appel à d'autres sources d'acyles électrophiles tels que des cyanures d'acyle (**Figure 0.32**). Ces derniers et ses dérivés nécessitent la présence d'un catalyseur (ici le  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) afin de préformer l'ion acylium et éviter des réactions secondaires formant des alcools tertiaires. Quelle que soit la méthode employée, les réactifs doivent être manipulés sous atmosphère inerte et être générés *in situ*. Étant donné la réactivité de ces derniers, il est nécessaire d'effectuer la réaction à 0 °C. De plus, cette même réactivité limite la présence de groupements fonctionnels tels que des alcools, des amines et certains composés carbonylés.



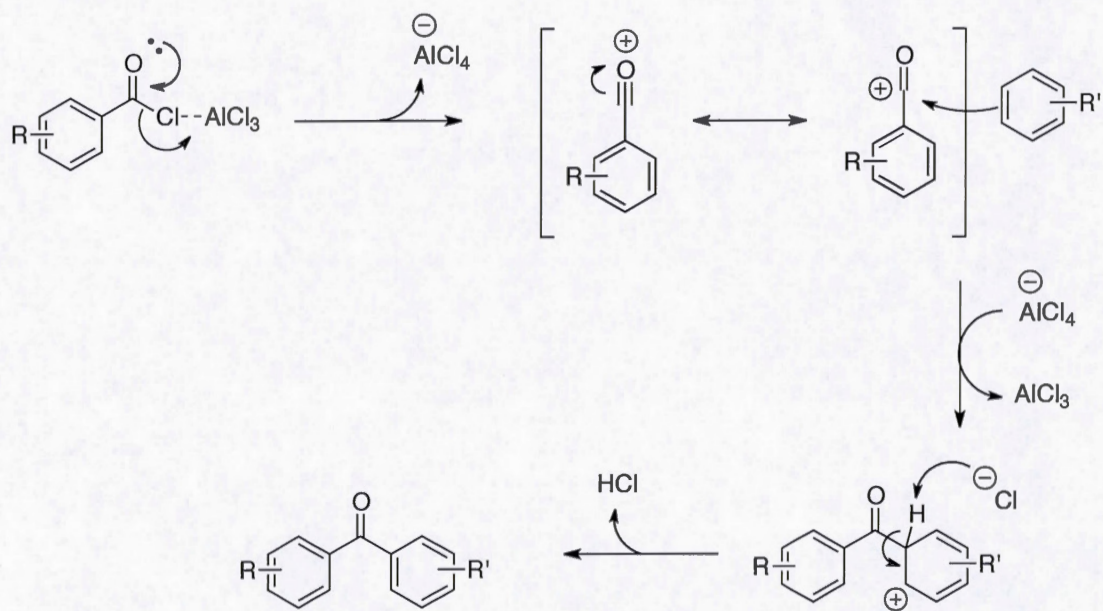


**Figure 0.32** Synthèse de benzophénones via addition sur acyles.

#### 0.5.4 Formation de benzophénones via réaction de Friedel-Crafts

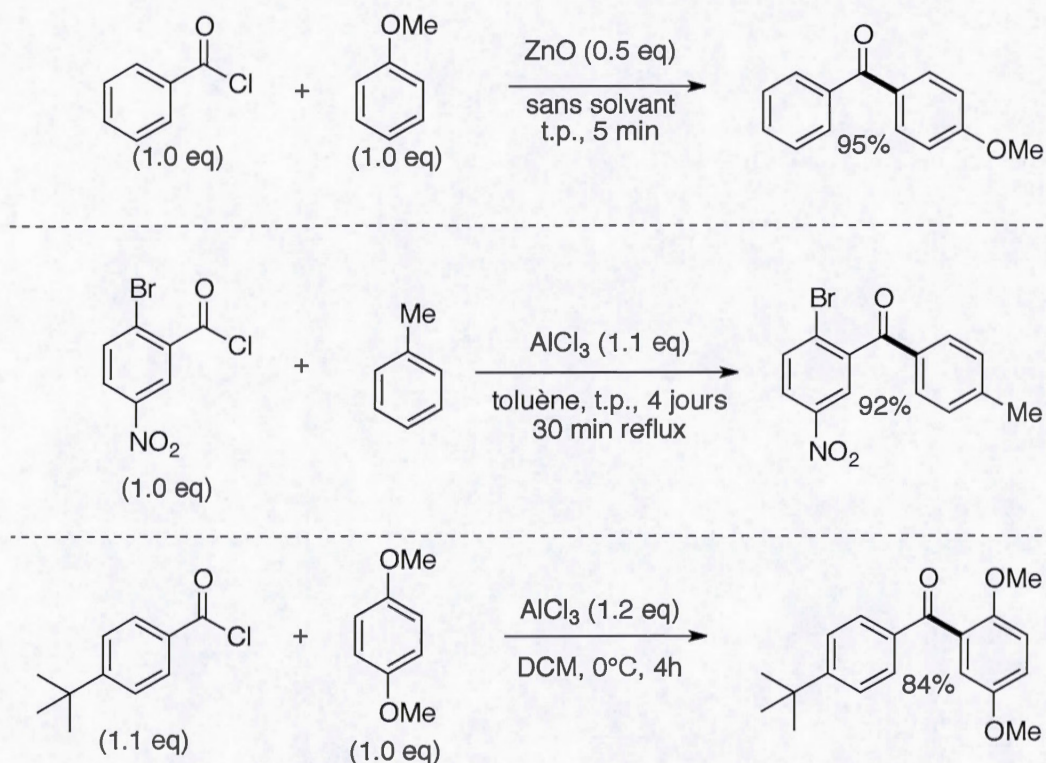
Finalement, la quatrième voie de synthèse fait appel à une réaction développée il y a plus de 140 ans, la réaction de Friedel-Crafts. Cette dernière fait réagir un arène avec un chlorure d'acyle afin de former des cétones. Un acide de Lewis, en quantité sous-stoechiométrique, est nécessaire afin d'activer le chlorure d'acyle. La **Figure 0.33** présente le mécanisme réactionnel de la réaction de Friedel-Crafts. Plusieurs acides de Lewis peuvent être utilisés pour cette transformation chimique. Les pionniers de la réaction éponyme ont utilisé du chlorure d'aluminium(III). De nos jours, on peut même retrouver des oxydes de métaux comme le zinc à titre de catalyseur (**Figure 0.34**). Quelques articles démontrent que certaines réactions peuvent être courtes, ne pas nécessiter de chauffage ou ne pas employer de solvant. Par contre, la réaction génère des quantités stoechiométriques d'acides, limitant la présence de certains groupements fonctionnels tels que des acétals et des nitriles. De plus, le contrôle de la régiosélectivité est plutôt limité en ce qui concerne les aromatiques non symétriques.<sup>27</sup>





**Figure 0.33** Mécanisme réactionnel de la réaction de Friedel-Crafts.





**Figure 0.34** Synthèse de benzophénones via réaction de Friedel-Crafts.

À la lumière de ce qui a été vu à la section 0.5, il est à noter qu'une méthode pouvant tolérer la présence de divers groupements fonctionnels est nécessaire. En effet, ces groupements fonctionnels s'avèrent être important afin d'élargir l'éventail des modifications post-synthétiques possibles sur les molécules formées. Pour y arriver, la méthodologie ne devra former aucun sous-produit réactif. Les triarylbismuthines s'avèrent être des réactifs de choix étant donné leur grande stabilité et l'éventail de groupements fonctionnels pouvant y être présents.



## CHAPITRE I

### SYNTHÈSE DE DIARYLES CÉTONES HAUTEMENT FONCTIONNALISÉES PAR UNE RÉACTION DE COUPLAGE CROISÉ CARBONYLATIF CATALYSÉE AU PALLADIUM ENTRE TRIARYLBISMUTHINES ET IODURES D'ARYLE ET D'HÉTÉROARYLE

#### 1.1 Introduction

Les benzophénones sont des espèces convoitées dans la chimie médicinale. En effet, cette structure est le cœur de certains médicaments disponibles commercialement, notamment le tolcapone, le bromfenac, le kétoprofen, le fénofibrate et bien d'autres. De plus, les benzophénones ont des applications dans le domaine de la chimie des matériaux et la chimie des polymères. Les benzophénones sont aussi des photoinitiateurs. À ce jour, une méthode plus douce, plus versatile afin d'installer divers groupements fonctionnels et limitant la formation de sous-produits réactifs est nécessaire. La présente recherche se concentrera sur ces objectifs.

#### 1.2 Informations supplémentaires

L'article issu de ces travaux est présenté à l'annexe A. Les informations supplémentaires contenant les protocoles expérimentaux, les caractérisations ainsi que les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  sont présentés à l'annexe B.

#### 1.3 Conclusion

En conclusion, une méthode simple et efficace a été développée pour le couplage croisé carbonylatif de triarylbismuthines avec des iodures d'aryle. La réaction est



catalysée par du  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  commercialement disponible et ne requiert qu'une seule atmosphère de monoxyde de carbone. L'utilisation de chlorure de lithium comme additif augmente considérablement les rendements. La réaction démontre un large éventail de substrats différents ainsi que la tolérance de plusieurs groupements fonctionnels.

#### 1.4 Contribution des auteurs à l'article

En ce qui me concerne, j'ai synthétisé les produits de départ nécessaires aux réactions présentées dans l'article. J'ai effectué l'expérimentation et la caractérisation des composés se retrouvant aux tables #1, #2, #3 (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 14, 17 et 19), #4 (entrées 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 et 15), #5 ainsi que le schéma #2 avec les réactifs **4a** et **2n**. J'ai rédigé la partie expérimentale au complet et participé à la rédaction de l'article.

Mon stagiaire, Stéphane, a réalisé l'expérimentation et la caractérisation des composés se retrouvant aux tables #3 (entrées 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16 et 18), #4 (entrées 6, 7 et 16) ainsi que le schéma #2 avec les réactifs **4j** et **2t**.

Mon directeur de recherche, le Pr. Gagnon, a effectué la recherche bibliographique pour le projet, la rédaction du corps de l'article et des figures. Le processus de soumission de l'article a aussi été réalisé par le Pr. Gagnon.



## ANNEXE A

« SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED DIARYL KETONES BY  
PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS-COUPLING  
REACTION BETWEEN TRIARYLBISMUTHINES AND ARYL(HÉTÉROARYL)  
IODIDES » ARTICLE

*ChemistrySelect*, **2017**, 2, 2593.

DOI : 10.1002/slct.201700438

Auteurs: Julien Dansereau, Stéphane Gautreau et Alexandre Gagnon\*



## Catalysis

## Synthesis of Highly Functionalized Diaryl Ketones by Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction Between Triarylbi-muthines and Aryl(Heteroaryl) Iodides

Julien Dansereau, Stéphane Gautreau, and Alexandre Gagnon<sup>\*,[a]</sup>

Highly functionalized diaryl ketones were prepared by carbonylative cross-coupling reaction between triarylbi-muthines and aryl and heteroaryl iodides. The reaction is catalyzed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and is performed in the presence of rubidium carbonate. The procedure requires only 1 atmosphere of carbon monoxide and 0.4 equivalents of triarylbi-muthine. Addition of lithium chloride provides higher yields of the desired diaryl ketones. This simple protocol shows wide substrate scope and excellent functional group tolerance. The reactivity of ditolylbi-muth chloride and tolylbi-muth dichloride is investigated.

## Introduction

Diaryl ketones are useful building blocks for organic synthesis. They are also present in commercialized drugs such as tolcapone, bromfenac, ketoprofen, fenofibrate, nepafenac, dexketoprofen, mebendazole and flubendazole. Moreover, they have found numerous applications in medicinal chemistry,<sup>[1]</sup> material and polymer sciences,<sup>[2]</sup> and as photoactivators.<sup>[3]</sup> Diaryl ketones can be prepared by a variety of synthetic methods. One approach utilizes the Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds.<sup>[4]</sup> However, this method usually requires the presence of a strong Lewis acid, thus restricting its use in the preparation of highly functionalized products. Additionally, the Friedel-Crafts reaction often leads to low regioselectivities. Another strategy for synthesizing diaryl ketones employs the addition of organomagnesium or organolithium reagents to an acyl chloride<sup>[5]</sup> or its Weinreb amide derivative.<sup>[6]</sup> However, the high reactivity of these organometallic species typically limits the functional group compatibility of this approach. Diaryl ketones have also been prepared by metal-catalyzed cross-coupling reaction between aryl metals and benzoyl chlorides<sup>[7]</sup> or benzoyl derivatives.<sup>[8]</sup>

Metal-catalyzed carbonylative homocoupling reaction of aryl iodides,<sup>[9]</sup> arylboronic acids,<sup>[10]</sup> arylzinc,<sup>[11]</sup> arylmercury<sup>[12]</sup> and aryllead<sup>[13]</sup> reagents provides a straightforward approach for the synthesis of symmetrical diaryl ketones. However, this route does not allow for the preparation of unsymmetrical diaryl products. The carbonylative cross-coupling reaction of aryl metals with aryl halides is an attractive strategy for the synthesis of unsymmetrical diaryl ketones.<sup>[14]</sup> This strategy has been reduced to practice with organomagnesium,<sup>[15]</sup> organo-aluminum,<sup>[16]</sup> organotin<sup>[17]</sup> and organoindium<sup>[18]</sup> reagents. Carbonylative cross-coupling reactions have also been performed using non-metallic aryl nucleophiles such as aryl silicon reagents<sup>[19]</sup> and aryl boronic acids.<sup>[20]</sup>

Bismuth is the heaviest stable element of group 15 of the periodic table, also called the pnictogens. Despite its high atomic weight, this metal shows surprisingly low toxicity. In fact, inorganic bismuth-based compounds have often been used as medicinal agents.<sup>[21]</sup> Organobismuth compounds are a class of organometallic reagents that contain a C–Bi bond. Organobismuth reagents are roughly divided into two main groups: trivalent and pentavalent reagents where the bismuth exists at the +3 and +5 oxidation state, respectively.<sup>[22]</sup> Triarylbi-muth reagents, called triarylbi-muthines, are easily prepared from inexpensive inorganic bismuth salts. These compounds are both air- and moisture-stable and can be purified by simple column chromatography or crystallization. Triarylbi-muthines have frequently served as arylating agents in copper-catalyzed<sup>[23]</sup> and palladium-catalyzed reactions<sup>[24]</sup> as well as other metal-catalyzed transformations.<sup>[25]</sup>

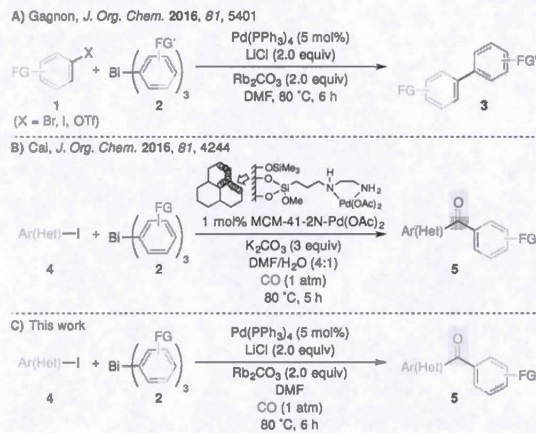
Over the past decade, we have developed a portfolio of copper-catalyzed *N*-arylation,<sup>[26]</sup> *O*-arylation,<sup>[27]</sup> and *N*-cyclopropylation<sup>[28]</sup> reactions that involve organobismuth reagents. We have also disclosed efficient protocols for the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of triarylbi-muthines,<sup>[29]</sup> trialkylbi-muthines<sup>[30]</sup> and tricyclopropylbi-muth<sup>[31]</sup> with aryl, heteroaryl and vinyl halides and triflates. These copper and palladium-catalyzed reactions operate under mild conditions, show high functional group compatibility and allow the installation of alkyl and aryl groups on medically relevant scaffolds. We recently reported a procedure for the cross-coupling reaction of functionalized triarylbi-muthines **2** with aryl bromides, iodides and triflates **1** and showed that the use of LiCl as an additive and rubidium carbonate as a base leads to higher yields of the desired cross-coupling product

[a] J. Dansereau, S. Gautreau, Prof. A. Gagnon  
Département de chimie  
Université du Québec à Montréal  
C.P. 8888, Succursale Centre-Ville  
Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8  
E-mail: gagnon.alexandre@uqam.ca

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201700438>



(Scheme 1A).<sup>[32]</sup> In light of our interest in palladium-catalyzed cross-coupling reactions involving organobismuth reagents, we sought to develop a procedure for the carbonylative version of that reaction (Scheme 1C).



Scheme 1. A) Gagnon's palladium-catalyzed cross-coupling reaction of triarylbi-muthines with aryl halides and triflates; B) Cai's carbonylative cross-coupling reaction of triarylbi-muthines with aryl and heteroaryl iodides catalyzed by solid-supported MCM-41-2N-palladium acetate; C) Carbonylative cross-coupling reaction of triarylbi-muthines with aryl and heteroaryl iodides catalyzed by commercially available tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0).

Uemura reported in 1992 the first carbonylation reaction involving triarylbi-muthines.<sup>[33]</sup> The reaction was catalyzed by  $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$  and was performed under 1 atmosphere of carbon monoxide. However, this process led exclusively to the formation of symmetrical diaryl ketones. Moreover, the functional group tolerance and substrate scope were not clearly demonstrated. Ogawa also reported in 2015 that the palladium-catalyzed cross-coupling of triarylbi-muthines with isocyanides (a class of substrates that is isoelectronic to carbon monoxide) affords the corresponding  $\alpha$ -diimines in good to excellent yield.<sup>[34]</sup>

During the course of our investigation on the palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction between triarylbi-muthines and arylhalides, Cai and co-workers reported a protocol to perform this transformation using 1 mol% of MCM-41-2N-Pd(OAc)<sub>2</sub>, a solid-supported palladium catalyst (Scheme 1B).<sup>[35]</sup> Good to excellent yields of the desired products were obtained and the catalyst could be recycled up to 8 times with no loss of activity. Although this method is highly efficient, the catalyst must be synthesized using a multi-step sequence that requires more than 5 days and that begins with MCM-41, a mesoporous material that also requires 4 days for its preparation. The publication by Cai prompted us to report our own results on the palladium-catalyzed cross-coupling reaction between triarylbi-muthines and aryl and heteroaryl iodides. Herein, we disclose a simplified and efficient protocol that uses

commercially available  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  as the catalyst, LiCl as an additive, and  $\text{Rb}_2\text{CO}_3$  as a base.

## Results and Discussion

We began our investigation by attempting the carbonylative cross-coupling reaction between tris(*para*-tolyl)bismuthine **2a** and methyl 4-iodobenzoate **4a** using conditions that we previously reported for the cross-coupling of triarylbi-muthines with aryl halides and triflates (Table 1).<sup>[32]</sup> To that end, using 0.4

Table 1. Optimization of the reaction conditions for the palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction between tris(*p*-tolyl)bismuth **2a** and methyl 4-iodobenzoate **4a**.

Entry	Catalyst	Base	Solvent	T (°C)	t (h)	5a (%) <sup>[a]</sup>	6a (%) <sup>[a]</sup>
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	73	18
2 <sup>[b]</sup>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	39	9
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	60	3	52	5
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	100	3	57	30
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	52	29
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	75	14
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_3\text{PO}_4$	DMF	80	3	70	15
8	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Et}_3\text{N}$	DMF	80	3	73	15
9	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	NMP	80	3	39	6
10	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeCN	80	3	38	8
11	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	dioxane	80	3	29	4
12	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	THF	80	3	0	57
13	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + $\text{PPh}_3$ (20 mol%)	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	75	10
14	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + XPhos (10 mol%)	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	58	40
15	PEPPSI	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	45	43
16	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	35	6
17	$\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	DMF	80	3	26	61
18	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	80	6	80	18
19 <sup>[c]</sup>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{Rb}_2\text{CO}_3$	DMF	80	6	31	8

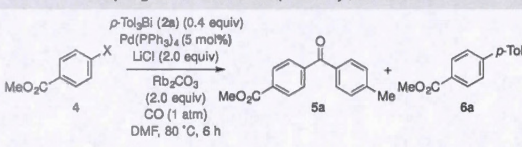
[a] Yields of isolated pure compounds. [b] No lithium chloride. [c] 1 mol% of  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  instead of 5 mol%

equivalents of tris(*para*-tolyl)bismuthine **2a**, 5 mol% of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), 2.0 equivalents of lithium chloride, 2.0 equivalents of rubidium carbonate in DMF under 1 atmosphere of carbon monoxide at 80 °C for 3 hours, the desired diaryl ketone **5a** was obtained in 73 % yield along with 18 % of the corresponding biaryl side product **6a** (entry 1). Encouraged by this result, we systematically optimized every reaction parameter and quantified the amount of diaryl ketone **5a** and biaryl product **6a** that was formed. We first found that performing the reaction in the absence of lithium chloride led to a drastic drop in the yield of diaryl ketone **5a** and biaryl compound **6a** (entry 2). Reducing or increasing the reaction temperature by 20 °C also had a negative impact on the yield



of both products (entry 3 and 4). Replacing the base with cesium carbonate led to a drastic drop in the yield of the reaction, showing that the nature of the base has a high impact on the efficiency of the transformation (entry 5). However, potassium carbonate, potassium phosphate and triethylamine were found to be as effective as rubidium carbonate (entries 6 to 8). Running the reaction in *N*-methylpyrrolidinone (NMP), acetonitrile (MeCN), 1,4-dioxane or THF provided lower yields of the desired diaryl ketone **5a** (entries 9 to 12). Among all the catalysts and ligands that were tested (entries 13 to 17), palladium acetate in combination with triphenylphosphine was found to be the only tolerated replacement for Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (entry 13). Increasing the reaction time to 6 h provided a slight improvement in the yield of the desired diaryl ketone **5a** (entry 18). Lowering the catalyst loading to 1 mol% led to a drastic reduction in the yield of the reaction (entry 19). Conditions from entry 18 were thus selected for the next phase of our study.

Next, we compared the reactivity of methyl 4-iodo (**4a**), 4-bromo (**4b**), and 4-triflyl (**4c**) benzoate and found that the bromo and triflyl derivatives are dramatically less reactive than the corresponding iodide (Table 2). Interestingly, however, the

Table 2. Comparison of the reactivity of methyl 4-iodo, 4-bromo, and 4-triflyl benzoate <b>4a-c</b> in the palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction with tris( <i>para</i> -tolyl)bismuth <b>2a</b> .			
			
Entry	X	<b>5a</b> (%) <sup>[a]</sup>	<b>6a</b> (%) <sup>[a]</sup>
1	I ( <b>4a</b> )	80	18
2	Br ( <b>4b</b> )	27	14
3	OTf ( <b>4c</b> )	34	19

[a] Yields of isolated pure compounds.

nature of the leaving group X on substrate **4** had a negligible impact on the yield of the biaryl coupling product **6a**.

To demonstrate the triarylbi-muth scope and evaluate the tolerance to substitution and functionalities, we then performed the carbonylative cross-coupling reaction on methyl 4-iodo benzoate **4a** using various triarylbi-muthines **2** (Table 3). Triarylbi-muthines were easily prepared from the corresponding organomagnesium reagents using methods that we previously published.<sup>[32]</sup> As expected, substitution at the *para* and *meta* position was well tolerated (entry 1 and 2). However, the coupling of tris(*ortho*-tolyl)bismuth **2c** failed to proceed (entry 3). This is not surprising since the coupling of *ortho*-substituted triarylbi-muthines is known to be challenging.<sup>[29,35]</sup> The coupling of unsubstituted triphenylbismuthine **2d** afforded the corresponding biarylketone **5d** in 70% yield (entry 4). Electron-donating and withdrawing groups at the *para* position were also well tolerated, as illustrated by the 4-methoxy and 4-

fluoro derivatives **5e** and **5f** (entry 5 and 6). The carbonylative coupling reaction using tris(*meta*-methoxyphenyl)bismuthine **2g** proceeded in a similar fashion to the *para* analogue **2e** (entry 7 versus 5). However, in contrast to the reaction involving the *para*-fluoro derivative **2f**, the coupling of the *meta*-fluoro organobismuthine **2h** unexpectedly afforded a lower yield of the desired diaryl ketone (entry 8 versus 6). Low to moderate yields were also obtained for the coupling of 3,5-difluoro and 3-trifluoromethyl bismuthines **2i** and **2j** (entry 9 and 10). The carbonylative cross-coupling reaction of orthogonally halogenated triarylbi-muthines was also accomplished using this protocol, with the 4-chloro derivative **2k** giving a much higher yield than the 4-bromo derivative **2l** (entry 11 and 12). The carbonylative coupling of triarylbi-muthines bearing functional groups such as a diethylacetal (**2m**), a THP-protected phenol (**2n**), an aldehyde (**2o**), a vinyl group (**2p**), a tertiary alcohol (**2q**), a nitrile (**2r**) and an  $\alpha,\beta$ -unsaturated ester (**2s**) was also accomplished in yields ranging from 21 to 82% (entries 13 to 19). In each case, the yield of biaryl products **6a-s** formed varied from 0 to 34% and did not seem to correlate with the yield of biarylketones **5a-s**, the substitution pattern of the transferred aryl group or the functional group present.

We subsequently investigated the substrate scope by performing the carbonylative cross-coupling reaction between tris(*para*-tolyl)bismuthine **2a** and various aryl and heteroaryl iodides **4** (Table 4). Our study revealed that aryl iodides that are unsubstituted (**4d**) or substituted with an alkyl group (**4e**), a fluorine (**4f**) or a trifluoromethyl group (**4g**) give excellent yields of the corresponding diaryl ketones **5** (entries 1 to 4). The carbonylative cross-coupling reaction involving aryl iodides possessing electron-donating groups at the *para* position such as 4-benzyloxy (**4h**), 4-methoxy (**4i**), 4-tetrahydropyranyloxy (**4j**) and 4-pivaloyloxy (**4k**) group gave the desired diaryl ketones in yields ranging from 39 to 72% (entries 5 to 8). The carbonylative cross-coupling reaction was also successfully accomplished with aryl iodides bearing functional groups such as a 1,3-dioxolane (**4l**), a thioether (**4m**), a BOC-protected amino group (**4n**), an aldehyde (**4o**), a methyl ketone (**4p**) and a nitro group (**4q**) (entries 9 to 14). The reaction was also performed on heteroaryl iodides **4r** and **4s**, affording the corresponding aryl/heteroaryl ketones in modest to good yield (entry 15 and 16).

Each diaryl ketone can be synthesized using two orthogonal combinations of triarylbi-muthines and aryl iodides. Oftentimes, one combination provides a better yield than the other. The choice of one combination over another usually depends on the availability of the aryl iodide and triarylbi-muthine. To demonstrate the complementarity of these orthogonal combinations, we first prepared diaryl ketone **5n** from THP-protected iodophenol **4j** and 4-carbomethoxyphenyl triarylbi-muthine **2t** and obtained the desired product in 46% yield, along with 1% of biaryl side product (Scheme 2). The other combination, which consists of coupling methyl 4-iodobenzoate **4a** with 4-tetrahydropyranyloxy triarylbi-muthine **2n**, gave a higher yield (82%) of the desired diaryl ketone **5n**. This improved yield is probably a consequence of an easier oxidative addition into the C–I bond of **4a**, which possesses an



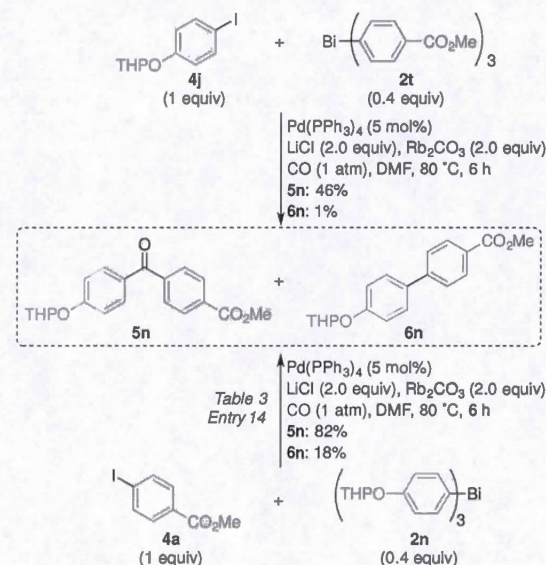
Table 3. Triarylbiomuth scope in the carbonylative cross-coupling reaction with methyl 4-iodobenzoate 4a.

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\text{Ar}_3\text{Bi (2) (0.4 equiv), Pd(PPh}_3)_4 \text{ (5 mol\%), LiCl (2.0 equiv), Rb}_2\text{CO}_3 \text{ (2.0 equiv), CO (1 atm)}}$				
Entry	Ar	5 (%) <sup>[a]</sup>	6 (%) <sup>[a]</sup>	
1		80 (5a)	18 (6a)	(2a)
2		67 (5b)	10 (6b)	(2b)
3		0 (5c)	0 (6c)	(2c)
4		70 (5d)	4 (6d)	(2d)
5		61 (5e)	34 (6e)	(2e)
6		60 (5f)	16 (6f)	(2f)
7		55 (5g)	23 (6g)	(2g)
8		33 (5h)	22 (6h)	(2h)
9		20 (5i)	26 (6i)	(2i)
10		43 (5j)	30 (6j)	(2j)
11		79 (5k)	19 (6k)	(2k)
12		24 (5l)	4 (6l)	(2l)
13		27 (5m)	0 (6m)	(2m)
14		82 (5n)	18 (6n)	(2n)
15		21 (5o)	12 (6o)	(2o)
16		36 (5p)	3 (6p)	(2p)

Table 3. continued

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\text{Ar}_3\text{Bi (2) (0.4 equiv), Pd(PPh}_3)_4 \text{ (5 mol\%), LiCl (2.0 equiv), Rb}_2\text{CO}_3 \text{ (2.0 equiv), CO (1 atm)}}$				
Entry	Ar	5 (%) <sup>[a]</sup>	6 (%) <sup>[a]</sup>	
17		75 (5q)	7 (6q)	(2q)
18		30 (5r)	22 (6r)	(2r)
19		45 (5s)	11 (6s)	(2s)

[a] Yields of isolated pure compounds.



Scheme 2. Synthesis of diaryl ketone 5n via two orthogonal combinations of triarylbiomuthines and aryl iodides.

electron-withdrawing group at the *para* position, compared to 4j, which is substituted with an electron-donating group at the *para* position.

Tolylbiomuth halides (*p*-Tol)<sub>3-n</sub>BiX<sub>n</sub>, where X = I or Cl are presumably formed during the reaction after the transfer of the first and second tolyl group from tris(*para*-tolyl)biomuth. Since triarylbiomuthines deliver all three aryl groups in this palladium-catalyzed reaction, we next compared the arylating ability of bis(*para*-tolyl)biomuth chloride 7 and (*para*-tolyl)biomuth dichloride 8 to tris(*para*-tolyl)biomuth 2a (Table 5). These species are easily obtained by equilibrating tris(*para*-tolyl)bis-



**Table 4.** Aryl/Heteroaryl iodide scope in the carbonylative cross-coupling reaction with tris(*para*-tolyl)bismuthine **2a**.

$\text{Ar(Het)-I} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\begin{array}{l} (\text{p-Tol})_3\text{Bi (2a) (0.4 equiv)} \\ \text{Pd(PPh}_3)_4 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{LiCl (2.0 equiv)} \\ \text{Rb}_2\text{CO}_3 \text{ (2.0 equiv)} \\ \text{CO (1 atm)} \end{array}} \text{Ar(Het)-C(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-Me (5)} + \text{Ar(Het)-C}_6\text{H}_4\text{-Me (6)}$			
Entry	Ar(Het)-I	Yield <b>5</b> (%) <sup>[a]</sup>	Yield <b>6</b> (%) <sup>[a]</sup>
1		85 ( <b>5t</b> )	0 ( <b>6t</b> )
2		73 ( <b>5u</b> )	0 ( <b>6u</b> )
3		84 ( <b>5v</b> )	0 ( <b>6v</b> )
4		99 ( <b>5w</b> )	0 ( <b>6w</b> )
5		49 ( <b>5x</b> )	0 ( <b>6x</b> )
6		72 ( <b>5y</b> )	0 ( <b>6y</b> )
7		48 ( <b>5z</b> )	0 ( <b>6z</b> )
8		39 ( <b>5aa</b> )	0 ( <b>6aa</b> )
9		81 ( <b>5ab</b> )	0 ( <b>6ab</b> )
10		57 ( <b>5ac</b> )	0 ( <b>6ac</b> )
11		62 ( <b>5ad</b> ) <sup>[b]</sup>	0 ( <b>6ad</b> )
12		48 ( <b>5ae</b> )	0 ( <b>6ae</b> )
13		64 ( <b>5af</b> )	10 ( <b>6af</b> )
14		37 ( <b>5ag</b> )	0 ( <b>6ag</b> )
15		50 ( <b>5ah</b> )	0 ( <b>6ah</b> )
16		82 ( <b>5ai</b> )	0 ( <b>6ai</b> )

[a] Yields of isolated pure compounds. The mass balance of the reaction was found to be the unreacted starting material. [b] An ICP analysis on 1.0

**Table 4.** continued

$\text{Ar(Het)-I} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\begin{array}{l} (\text{p-Tol})_3\text{Bi (2a) (0.4 equiv)} \\ \text{Pd(PPh}_3)_4 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{LiCl (2.0 equiv)} \\ \text{Rb}_2\text{CO}_3 \text{ (2.0 equiv)} \\ \text{CO (1 atm)} \end{array}} \text{Ar(Het)-C(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-Me (5)} + \text{Ar(Het)-C}_6\text{H}_4\text{-Me (6)}$			
Entry	Ar(Het)-I	Yield <b>5</b> (%) <sup>[a]</sup>	Yield <b>6</b> (%) <sup>[a]</sup>
mg of <b>5ad</b> diluted in 20.0 mL of 5% aqueous HNO <sub>3</sub> showed 0.33 ppm bismuth content.			

**Table 5.** Comparison of the reactivity of mono-, di- and triaryl bismuth reagents **2a**, **7**, and **8**.

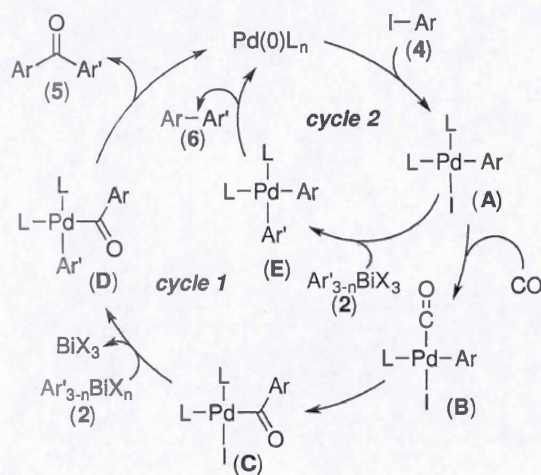
$\text{MeO}_2\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-I} \xrightarrow[\text{DMF, 80 } ^\circ\text{C, 6 h}]{\begin{array}{l} (\text{p-Tol})_3\text{BiCl}_n \text{ (x equiv)} \\ \text{Pd(PPh}_3)_4 \text{ (5 mol\%)} \\ \text{LiCl (2.0 equiv)} \\ \text{Rb}_2\text{CO}_3 \text{ (2.0 equiv)} \\ \text{CO (1 atm)} \end{array}} \text{MeO}_2\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-C(=O)-C}_6\text{H}_4\text{-Me (5a)} + \text{MeO}_2\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me (6a)}$			
Entry	( <i>p</i> -Tol) <sub>3-n</sub> BiCl <sub>n</sub>	(x equiv)	Yield (%) <sup>[a]</sup>
1	( <i>p</i> -Tol) <sub>3</sub> Bi ( <b>2a</b> )	(0.4 equiv)	80
2	( <i>p</i> -Tol) <sub>2</sub> BiCl ( <b>7</b> )	(0.6 equiv)	40
3	( <i>p</i> -Tol)BiCl <sub>2</sub> ( <b>8</b> )	(1.2 equiv)	71

[a] Yields of isolated pure compounds.

with bismuth chloride.<sup>[36]</sup> For every reagent, we used 1.2 aryl equivalents, assuming that all aryl groups completely transfer during the reaction. In the event, we found that bis(*para*-tolyl)bismuth chloride **7** is much less reactive than **2a** in the carbonylative cross-coupling process. However, (*para*-tolyl)bismuth dichloride **8** was found to be less reactive than tris(*para*-tolyl)bismuth **2a** by only 9%. These results demonstrate that although the yields vary between arylbismuth species, mono and diarylbismuth chlorides are all competent arylating species in this palladium-catalyzed carbonylation reaction.

The proposed mechanism for the carbonylative cross-coupling reaction of triaryl bismuthines with aryl iodides begins with the oxidative addition of palladium(0) into the C–I bond of aryl iodide **4** to form the aryl palladium iodide **A** (Scheme 3). Coordination of CO to give **B**, followed by migratory insertion into the Pd–Ar bond then affords the acyl palladium(II) species **C**. Transmetalation from organobismuth **2** provides **D** which then undergoes reductive elimination to afford diaryl ketone **5** with concomitant regeneration of the active palladium(0) species. The biaryl side product **6** would be a result of transmetalation from arylbismuth species **2** onto **A** to generate **E**, followed by reductive elimination from **E**. The ratio of diaryl ketone **5** over biaryl product **6** would be influenced by the relative rate of the coordination/insertion of CO into **A** (cycle 1) over the direct transmetalation of organobismuth species **2** (cycle 2). The effect of lithium chloride could originate from the formation of anionic chloropalladate species<sup>[37]</sup> or chlorobismuthate salts.<sup>[38]</sup>





Scheme 3. Proposed catalytic cycle for the palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction between triarylbismuthines **2** and aryl iodides **4**.  $n=0, 1$  or  $2$ .

## Conclusions

In summary, a simple and efficient protocol has been developed for the carbonylative cross-coupling of triarylbismuthines with aryl and heteroaryl iodides. The reaction is catalyzed by commercially available  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in the presence of rubidium carbonate, requires only 1 atmosphere of carbon monoxide and is performed in DMF at  $80^\circ\text{C}$ . The use of lithium chloride as an additive leads to higher yields for the desired diaryl ketones. The reaction shows wide substrate scope and good tolerance to functional groups. Diarylbismuth chloride  $\text{Ar}_2\text{BiCl}$  and arylbismuth dichloride  $\text{ArBiCl}_2$  were shown to be potent reagents in this carbonylative cross-coupling reaction.

## Supporting Information

Details of experimental procedure, compound characterization data and copies of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra are available in supporting information.

## Acknowledgements

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The authors thank the Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC) for financial support. J.D. thanks UQAM for a FARE graduate scholarship and a Fondation Hydro-Québec graduate scholarship. S.G. thanks NSERC for an undergraduate scholarship (USRA).

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** Carbonylation • Cross-coupling reaction • Diaryl ketones • Palladium catalysis • Triarylbismuthines

- [1] For selected examples, see: a) G. La Regina, A. Coluccia, V. Famigliani, S. Pellliccia, L. Monti, D. Vullo, E. Nuti, V. Alterio, G. De Simone, S. M. Monti, P. Pan, S. Parkkila, C. T. Supuran, A. Rossello, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8564–8572; b) I. Jabeen, K. Pleban, U. Rinner, P. Chiba, G. F. Ecker, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3261–3273; c) J. R. Luque-Ortega, P. Reuther, L. Rivas, C. Dardonville, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1788–1798; d) W. Lumeras, F. Caturia, L. Vidal, C. Esteve, C. Balagué, A. Orellana, M. Domínguez, R. Roca, J. M. Huerta, N. Godessart, B. Vidal, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5531–5545; e) S. C. Karcher, S. A. Laufer, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1778–1782; f) S. K. Vooturi, C. M. Cheung, M. J. Rybak, S. M. Firestone, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5020–5031.
- [2] a) K. Maeyama, K. Yamashita, H. Saito, S. Aikawa, Y. Yoshida, *Polym. J.* **2012**, *44*, 315–320; b) W. Sharmoukh, K. C. Ko, C. Noh, J. Y. Lee, S. U. Son, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6708–6711; c) M. Shimizu, A. Kimura, H. Sakaguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 467–473; d) M. Shimizu, R. Shigitani, M. Nakatani, K. Kuwabara, Y. Miyake, K. Tajima, H. Sakai, T. Hasobe, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 11631–11639.
- [3] a) J. Pérez-Prieto, R. E. Galian, M. A. Miranda, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 117–135; b) F. Bosca, M. A. Miranda, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1998**, *43*, 1–26.
- [4] a) N. O. Calloway, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 327–392; b) P. H. Gore, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 229–281; c) M. Hosseini Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6953–6956; d) M. C. Wilkinson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232–2235 and references cited therein.
- [5] a) X.-j. Wang, L. Zhang, X. Sun, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5593–5595 and references cited therein; b) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177–4236.
- [6] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- [7] a) Y. Ogiwara, Y. Maegawa, D. Sakino, N. Sakai, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 790–792 and references cited therein; b) H. Fillon, C. Gosmini, J. Périchon, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8199–8202.
- [8] a) S. Shi, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1–6; b) K. Kunchithapatham, C. C. Eichman, J. P. Stambuli, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12679–12681; c) C. Duplais, F. Bures, I. Sapountzis, T. J. Korn, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2968–2970; d) L. S. Liebeskind, *J. Srogl, J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260–11261; e) C. Savarin, *J. Srogl, L. S. Liebeskind, Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229–3231.
- [9] E. Etemadi-Davan, N. Iranpoor, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4300–4304 and references cited therein.
- [10] Y. Li, W. Lu, D. Xue, C. Wang, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Synlett* **2014**, *25*, 1097–1100.
- [11] a) A. Rérat, C. Michon, F. Agbossou-Niedercorn, C. Gosmini, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4554–4560; b) K. Kobayashi, Y. Nishimura, F. Gao, K. Gotoh, Y. Nishihara, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1949–1952.
- [12] R. C. Larock, S. S. Hershberger, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3840–3846.
- [13] S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-C. Choi, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1035–1039.
- [14] For reviews on carbonylative cross-coupling reactions, see: a) W. Fang; H. Zhu, Q. Deng; S. Liu; X. Liu; Y. Shen; T. Tu, *Synthesis* **2014**, *46*, 1689–1708; b) S. T. Gadge, B. M. Bhanage, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10367–10389; c) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986–5009; d) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515–5548; e) A. Brennfürer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114–4133; f) J.-J. Brunet, R. Chauvin, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 89–95.
- [15] T. Yamamoto, T. Kohara, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 1217–1220.
- [16] N. A. Bumagin, A. B. Ponomarev, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4819–4822.
- [17] a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524; b) E. Morera, G. Ortas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815–1818; c) M. Cai, G. Zheng, G. Ding, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1687–1693; d) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557–1565; e) S. R. Dubbaka, P. Vogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15292–15293; f) M. H. Al-Qahtani, V. W. Pike, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1033–1036; g) S.-K. Kang, T. Yamaguchi, T.-H. Kim, P.-S. Ho, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9082–9083; h) S.-K. Kang, H.-C. Ryu, S.-W. Lee, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1027–1034; i) S.-K. Kang, P.-S. Ho, S.-K. Yoon, J.-C. Lee, K.-J. Lee, *Synthesis* **1998**, 823–825; j) J. Lindh, A. Fardost, M. Almeida, P. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2470–2472.



- [18] a) S. W. Lee, K. Lee, D. Seomoon, S. Kim, H. Kim, H. Kim, E. Shim, M. Lee, S. Lee, M. Kim, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4852–4855; b) P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103–1106; c) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2003**, 780–784; d) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2005**, 485–492.
- [19] a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 2049–2052; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 845–853; c) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113–2126; d) S. Chang, Y. Jin, X. R. Zhang, Y. B. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2017–2020.
- [20] a) Y. Hao, J. Jiang, Y. Wang, Z. Jin, *Catal. Commun.* **2015**, *71*, 106–110; b) S. Sumino, T. Ui, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3142–3145; c) L. Kaganovsky, D. Gelman, K. Rueck-Braun, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 260–266; d) T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595–7598; e) C. Y. Hao, D. Wang, Y. W. Li, L. L. Dong, Y. Jin, X. R. Zhang, H. Y. Zhu, S. Chang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 86502–86509; f) W. Qin, S. Yasuike, N. Kakusawa, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2949–2953; g) M. V. Khedkar, P. J. Tambade, Z. S. Qureshi, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6981–6986; h) M. Cai, G. Zheng, L. Zha, J. Peng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1585–1591; i) M. Cai, J. Peng, W. Hao, G. Ding, *Green Chem.* **2011**, *13*, 190–196; j) J. Niu, M. Liu, P. Wang, Y. Long, M. Xie, R. Li, J. Ma, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1471–1476; k) Q. Zhou, S. Wei, W. Han, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1454–1460; l) P. J. Tambade, Y. P. Patil, A. G. Panda, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3022–3025; m) T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726–4731; n) P. Gautam, B. M. Bhanage, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7810–7815; o) Y. Long, K. Liang, J. Niu, X. Tong, B. Yuan, J. Ma, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2988–2996; p) L. Cheng, Y. Zhong, Z. Ni, H. Du, F. Jin, Q. Rong, W. Han, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 44312–44316.
- [21] a) G. G. Briand, N. Burford, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2601–2658; b) P. J. Sadler, H. Li, H. Sun, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 689–709; c) R. Ge, H. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 267–274; d) N. Yang, H. Sun, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2354–2366; e) H. Li, H. Sun, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 74–83; f) D. M. Keogan, D. M. Griffith, *Molecules* **2014**, *19*, 15258–15297; g) Y. Yang, R. Ouyang, L. Xu, N. Guo, W. Li, K. Feng, L. Ouyang, Z. Yang, S. Zhou, Y. Miao, *J. Coord. Chem.* **2015**, *68*, 379–397.
- [22] For reviews on organobismuth reagents, see: a) H. Gilman, H. L. Yale, *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 281–320; b) L. D. Freedman, G. O. Doak, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 15–57; c) J.-P. Finet, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1487–1501; d) H. Suzuki, T. Ikegami, Y. Matano, *Synthesis* **1997**, 249–267; e) J. Luan, L. Zhang, Z. Hu, *Molecules* **2011**, *16*, 4191–4230; f) A. Gagnon, J. Dansereau, A. Le Roch, *Synthesis* **2017**, DOI: 10.1055/s-0036-1589482.
- [23] a) R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3039–3071; b) S. Condon, C. Pichon, M. Davi, *Org. Prep. Proc. Int.* **2014**, *46*, 89–131.
- [24] S. Shimada, M. L. N. Rao, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *311*, 199–228.
- [25] a) S. Venkatraman, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 781–784; b) T. Huang, Y. Meng, S. Venkatraman, D. Wang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451–7452; c) R. Ding, C.-S. Ge, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7789–7791.
- [26] P. Petiot, J. Dansereau, A. Gagnon, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22255–22259.
- [27] a) T. Ahmad, J. Dansereau, M. Hébert, C. Grand-Maitre, A. Larivée, A. Siddiqui, A. Gagnon, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4284–4287; b) P. Petiot, J. Dansereau, M. Hébert, I. Khene, T. Ahmad, S. Samaali, M. Leroy, F. Pinsonneault, C. Y. Legault, A. Gagnon, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1322–1327; c) C. Crifar, P. Petiot, T. Ahmad, A. Gagnon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2755–2760.
- [28] A. Gagnon, M. St-Onge, K. Little, M. Duplessis, F. Barabé, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 44–45.
- [29] P. Petiot, A. Gagnon, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5282–5289.
- [30] a) P. Petiot, A. Gagnon, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1615–1624; b) A. Gagnon, V. Albert, M. Duplessis, *Synlett* **2010**, 2936–2940.
- [31] a) A. Gagnon, M. Duplessis, P. Alsabeh, F. Barabé, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3604–3607; b) A. Gagnon, M. Duplessis, L. Fader, *Org. Prep. Proc. Int.* **2010**, *42*, 1–69.
- [32] M. Hébert, P. Petiot, E. Benoit, J. Dansereau, T. Ahmad, A. Le Roch, X. Ottenwaelder, A. Gagnon, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5401–5416.
- [33] a) C. S. Cho, T. Ohe, O. Itoh, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 453–454. See also: b) C. S. Cho, Y. Yoshimori, S. Uemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 950–957.
- [34] Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.-I.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3490–3493.
- [35] W. Hao, H. Liu, L. Yin, M. Cai, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4244–4251.
- [36] D. H. R. Barton, N. Y. Bhatnagar, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111–3122.
- [37] a) C. A. Merlic, M. F. Semmelhack, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *391*, C23–C27; b) M. Fujita, H. Oka, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5247–5250.
- [38] G. Faraglia, *J. Organomet. Chem.* **1969**, *20*, 99–104.

Submitted: March 1, 2017

Accepted: March 3, 2017



## ANNEXE B

### « SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED DIARYL KETONES BY PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS-COUPLING REACTION BETWEEN TRIARYLBISMUTHINES AND ARYL(HETEROARYL) IODIDES » PARTIE EXPÉRIMENTALE

*ChemistrySelect*, **2017**, 2, 2593.

DOI : 10.1002/slct.201700438

Auteurs: Julien Dansereau, Stéphane Gautreau et Alexandre Gagnon\*





## Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2017

### **Synthesis of Highly Functionalized Diaryl Ketones by Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction Between Triarylbi-muthines and Aryl(Heteroaryl) Iodides**

Julien Dansereau, Stéphane Gautreau, and Alexandre Gagnon\*



**Table of content**

<b>1. General information.....</b>	<b>S2</b>
<b>2. Synthesis of methyl 4-triflylbenzoate (<b>4c</b>), 2-(4-iodophenoxy)tetrahydro-2<i>H</i>-pyran (<b>4j</b>), and 4-iodophenyl pivalate (<b>4k</b>).....</b>	<b>S3</b>
<b>3. General procedure for the carbonylative cross-coupling reaction between triarylbi-muthines and aryl iodides.....</b>	<b>S4</b>
<b>4. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR Spectra .....</b>	<b>S26</b>



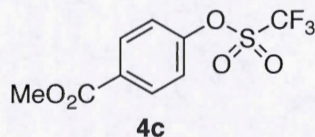
## 1. General information

Commercial reagents were used without further purification. Unless otherwise stated, all reactions were performed under inert atmosphere of argon or nitrogen. Triarylbismuthines **2a**, **2c**, **2f**, **2g**, **2m**, **2n**, **2o**, **2r** and **2t** were prepared according to P. Petiot, A. Gagnon, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5282-5289. Triarylbismuthines **2b**, **2e**, **2h**, **2i**, **2j**, **2q** and **2s** were prepared according to P. Petiot, J. Dansereau, A. Gagnon, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22255-22259. Triarylbismuthine **2d** and **2p** were prepared according to M. Hébert, P. Petiot, E. Benoit, J. Dansereau, T. Ahmad, A. Le Roch, X. Ottenwaelder, A. Gagnon, A. *J. Org. Chem.* **2016**, 5401-5416. Triarylbismuthines **2k** and **2l** were prepared according to M. A. Scialdone, A. Y. Liauw, WO 2006/072037 A1. (*p*-Tol)<sub>2</sub>BiCl (**7**) and (*p*-Tol)BiCl<sub>2</sub> (**8**) were prepared according to D. H. R. Barton, N. Y. Bhatnagar, J.-P. Finet, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111-3122. Anhydrous solvents were obtained using an encapsulated solvent purification system and were further dried over 4 Å molecular sieves. The evolution of reactions was monitored by analytical thin-layer chromatography using silica gel 60 F254 pre-coated plates. Flash chromatography was performed employing 230-400 mesh silica using the indicated solvent system according with standard techniques. Melting points are uncorrected. Nuclear magnetic resonance spectra (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) were recorded on a 300MHz or 600MHz spectrometer. Chemical shifts for <sup>1</sup>H-NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.26 ppm; methanol, δ 3.31 ppm). Data is reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qt = quintuplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, ddd = doublet of doublet of doublet, tt = triplet of triplet, tdd = triplet of doublet of doublet, m = multiplet, br = broad), coupling constant *J* in Hz and integration. Chemical shifts for <sup>13</sup>C spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuteriochloroform (δ 77.16 ppm) or the central peak of tetradeuteromethanol (δ 49.00 ppm) as the internal standard. IR spectra were recorded on a FT-IR from thin films and are reported in reciprocal centimeters (cm<sup>-1</sup>). HRMS were performed on a TOF LCMS analyzer using the electrospray (ESI) mode.



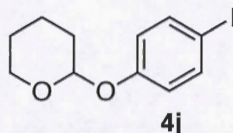
## 2. Synthesis of methyl 4-triflylbenzoate (**4c**), 2-(4-iodophenoxy)tetrahydro-2H-pyran (**4j**), and 4-iodophenyl pivalate (**4k**)

### Methyl 4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzoate (**4c**)



Methyl 4-hydroxybenzoate (243 mg, 1.60 mmol) was dissolved in DCM (5 mL) under argon. The flask was cooled to 0 °C and pyridine (272  $\mu$ L, 3.36 mmol) was added dropwise. In a second flask, trifluoromethanesulfonic anhydride (1.13 mL, 6.72 mmol) was diluted in DCM (5 mL) under argon. The trifluoromethanesulfonic anhydride solution was added dropwise at 0 °C to the methyl 4-hydroxybenzoate solution. The flask was warmed up to room temperature and was stirred for 4 hours. The reaction was diluted with cold water (20 mL) and HCl 1.0 M (20 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 X 15 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford methyl 4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzoate **4c** (422 mg, 93%) as a clear liquid. Spectral data was identical to literature compound.<sup>1</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.15 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

### 2-(4-Iodophenoxy)tetrahydro-2H-pyran (**4j**)



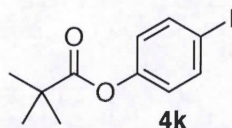
4-Iodophenol (723 mg, 3.29 mmol) was dissolved in 3,4-dihydro-2H-pyran (2.4 mL, 26 mmol) under argon. *Para*-toluenesulfonic acid monohydrate (2.5 mg, 13  $\mu$ mol) was added to the solution. The reaction was stirred at room temperature for 45 minutes and was transferred in a separatory funnel containing 5 mL of NaOH 1.0 M. The aqueous layer was

<sup>1</sup> A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1432-1441.



extracted with EtOAc (3 X 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% EtOAc/Hexanes) to afford 2-(4-iodophenoxy)tetrahydro-2H-pyran **4j** (800 mg, 80%) as a white solid; m.p. 64-65 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>2</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.38 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 12.4, 9.5, 3.2 Hz, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 3H).

#### 4-Iodophenyl pivalate (**4k**)



4-Iodophenol (796 mg, 3.62 mmol) was dissolved in THF (4 mL) under argon. The solution was cooled to 0 °C. Triethylamine (710 μL, 5.10 mmol) and pivaloyl chloride (446 μL, 3.62 mmol) were added dropwise. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford 4-iodophenyl pivalate **4k** (755 mg, 69%) as a white solid: m.p. 59-61 °C; *R*<sub>f</sub> = 0.70 (20% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.5, 150.9, 138.3, 123.7, 89.6, 39.1, 27.1; IR (neat) 2972, 2933, 2905, 2872, 1752, 1477, 1395, 1278, 1230, 1197, 1165, 1106, 1054, 1008, 892; HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>2</sub>: 303.9960, found 305.0031 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3. General procedure for the carbonylative cross-coupling reaction between triarylbi-muthines and aryl iodides

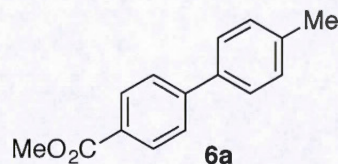
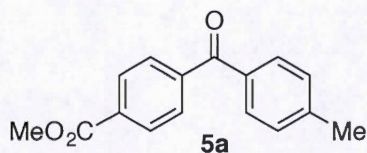
A sealed tube was charged with aryl halide **4** (0.40 mmol, 1.0 equiv), triarylbi-muthine **2** (0.16 mmol, 0.4 equiv), anhydrous lithium chloride (0.80 mmol, 2.0 equiv), rubidium carbonate (0.80 mmol, 2.0 equiv) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.02

<sup>2</sup> Y. Li, A. Urbas, Q. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, 75, 7148-7156.



mmol, 0.05 equiv). Anhydrous DMF was added (3 mL). Carbon monoxide was bubbled in the reaction mixture for 45 seconds. The tube was sealed and heated at 80 °C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, transferred in a separatory funnel containing 20 mL of aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous layer was extracted with of EtOAc (3 X 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 X 20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography using the indicated solvent system to afford the desired diarylketone **5** and the biaryl product **6**.

**Methyl 4-(4-methylbenzoyl)benzoate (5a) and methyl 4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6a)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (15% EtOAc/Hexanes) to afford **5a** (81 mg, 80%) and **6a** (16 mg, 18%) as white solids.

**5a**: m.p. 124-126°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

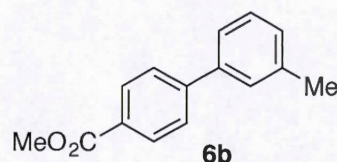
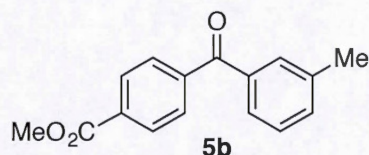
**6a**: m.p. 115-116°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>4</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<sup>3</sup> M. Cai, G. Zheng, L. Zha, J. Peng, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1585-1591.

<sup>4</sup> B. M. Rosen, C. Huang, V. Percec, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2597-2600.



**Methyl 4-(3-methylbenzoyl)benzoate (5b) and methyl 3'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6b)**

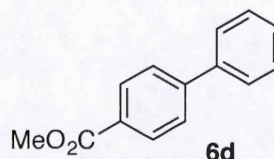
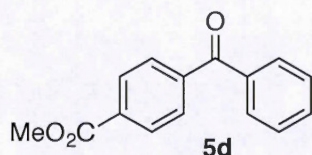


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2b**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5b** (68 mg, 67%) and **6b** (9 mg, 10%) as white solids.

**5b**: m.p. 97-98 °C;  $R_f$  0.17 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.2, 166.4, 141.6, 138.4, 137.0, 133.8, 133.2, 130.6, 129.8, 129.5, 128.3, 127.5, 52.5, 21.4; IR (neat) 3093, 2991, 2953, 2848, 1716, 1650, 1601, 1442, 1274, 1105, 1013, 960, 723; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 254.0943, found 255.1002  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6b**: m.p. 58-59 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>5</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (td,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); IR (neat) 3056, 3032, 2946, 2913, 2844, 1713, 1606, 1433, 1276, 1105, 760.

**Methyl 4-benzoylbenzoate (5d) and methyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6d)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2d**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5d** (67 mg, 70%) and **6d** (3 mg, 4%) as white solids.

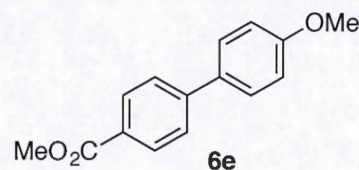
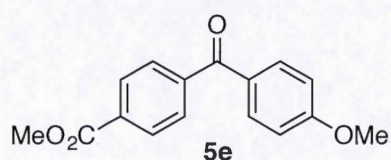
<sup>5</sup> P. Leowanawat, N. Zhang, A.-M. Resmerita, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9946-9955.



**5d**: m.p. 108-109°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 2H), 7.59 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

**6d**: m.p. 118-120°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>6</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.68-7.61, (m, 4H), 7.50-7.37 (m, 3H), 3.95 (s, 3H).

**Methyl 4-(4-methoxybenzoyl)benzoate (5e) and methyl 4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6e)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2e**. The crude residue was purified by flash column chromatography (15% EtOAc/Hexanes) to afford **5e** (66 mg, 61%) and **6e** (33 mg, 34%) as white solids.

**5e**: m.p. 161-162°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>7</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

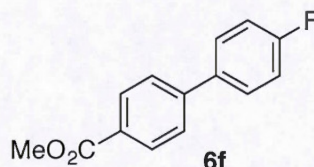
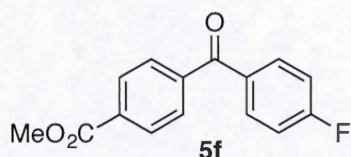
**6e**: m.p. 171-172°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>5</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

<sup>6</sup> L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Riederer, *Chem. Commun.* **2006**, 1419-1421.

<sup>7</sup> M. C. Wilkinson, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2232-2235.



**Methyl 4-(4-fluorobenzoyl)benzoate (5f) and methyl 4'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6f)**

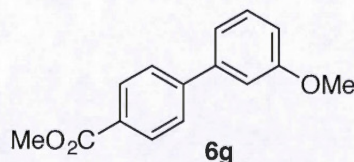
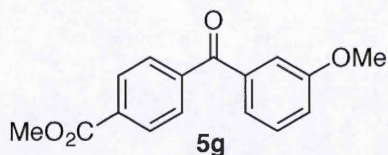


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2f**. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% DCM/10% EtOAc/hexanes) to afford **5f** (62 mg, 60%) and **6f** (15 mg, 16%) as light yellow solids.

**5f**: m.p. 138-140 °C;  $R_f$  0.34 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.85-7.78 (m, 4H), 7.16 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.6, 167.4, 166.3, 164.1, 141.3, 133.4, 133.32, 133.28, 132.9, 132.8, 129.68, 129.67, 115.9, 115.6, 52.6; IR (neat) 3113, 3068, 2958, 2856, 1726, 1648, 1601, 1500, 1443, 1407, 1278, 1236, 1107, 934, 743; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ : 258.0692, found 259.0771  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6f**: m.p. 98-99 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>8</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.15 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

**Methyl 4-(3-methoxybenzoyl)benzoate (5g) and methyl 3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6g)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2g**. The crude residue was purified by flash column chromatography (15% EtOAc/Hexanes) to afford **5g** (60 mg, 55%) and **6g** (22 mg, 23%) as white solids.

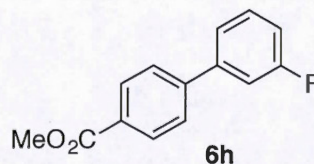
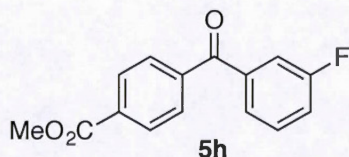
<sup>8</sup> B. Steiniger, F. R. Wuest, *J. Label Compd Radiopharm.* **2006**, *49*, 817-827.



**5g**: m.p. 93-94 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>9</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 7.14 (ddd, *J* = 8.1, 2.7, 1.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.8, 166.3, 159.8, 141.4, 138.3, 133.3, 129.8, 129.5, 129.4, 123.0, 119.5, 114.3, 55.5, 52.5; HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: 270.0892, found 271.0996 [M+H]<sup>+</sup>.

**6g**: m.p. 53-54°C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>5</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

**Methyl 4-(3-fluorobenzoyl)benzoate (5h) and methyl 3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6h)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2h**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5h** (34 mg, 33%) and **6h** (20 mg, 22%) as a white and a light brown solid respectively.

**5h**: m.p. 112-113 °C; *R*<sub>f</sub> 0.32 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.32 (tdd, *J* = 8.2, 2.6, 1.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.7, 166.3, 163.5, 161.9, 140.8, 139.15, 139.10, 133.7, 130.34, 130.28, 129.9, 129.8, 126.03, 126.01, 120.2, 120.0, 116.9, 116.8, 52.7; IR (neat) 3073, 2960, 2923, 2852, 1720, 1650, 1583, 1436, 1281, 1106, 846, 729; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>: 258.0692, found 259.0765 [M+H]<sup>+</sup>.

**6h**: m.p. 51-53 °C; *R*<sub>f</sub> 0.52 (20% EtOAc/hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46-7.29 (m, 4H), 7.12-7.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 164.1, 162.5, 144.40, 144.39, 142.4, 142.3, 130.6, 130.5, 130.3, 129.6, 127.2, 123.1, 123.0, 115.2, 115.0, 114.4, 114.3, 52.3; IR (neat) 3076, 3003,

<sup>9</sup> O. I. A. Salem, M. Frotscher, C. Scherer, A. Neugebauer, K. Biemel, M. Streiber, R. Maas, R. W. Hartmann, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 748-759.



2957, 2913, 2844, 1714, 1590, 1438, 1277, 1113, 1015, 880, 727, 699; HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{11}FO_2$ : 230.0743, found 231.0809  $[M+H]^+$ .

**Methyl 4-(3,5-difluorobenzoyl)benzoate (5i) and methyl 3',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6i)**



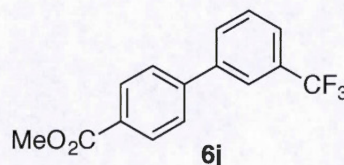
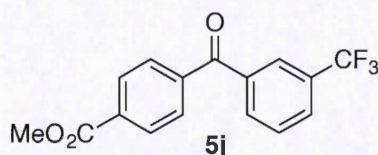
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2i**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5i** (22 mg, 20%) and **6i** (26 mg, 26%) as white solids.

**5i**: m.p. 120-121 °C;  $R_f$  0.21 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dt,  $J$  = 5.3, 2.1 Hz, 2H), 7.07 (tt,  $J$  = 8.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  193.4, 166.2, 163.8, 163.7, 162.1, 162.0, 140.1, 140.0, 139.99, 139.93, 134.0, 129.89, 129.85, 113.22, 113.19, 113.1, 113.0, 108.6, 108.4, 108.2, 52.7; IR (neat) 3085, 2955, 2922, 2852, 2160, 1722, 1657, 1591, 1437, 1284, 1243, 1128, 987, 734; HRMS (ESI) calcd for  $C_{15}H_{10}F_2O_3$ : 276.0598, found 277.0665  $[M+H]^+$ .

**6i**: m.p. 89-90 °C;  $R_f$  0.34 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (dt,  $J$  = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 6.84 (tt,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166.8, 164.5, 164.4, 162.8, 162.7, 143.5, 143.3, 130.5, 130.3, 127.2, 110.5, 110.4, 110.32, 110.27, 103.7, 103.5, 103.3, 52.4; IR (neat) 3104, 2956, 2909, 2848, 1723, 1595, 1452, 1436, 1399, 1343, 1291, 1123, 1104, 988, 769; HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{10}F_2O_2$ : 248.0649, found 249.0721  $[M+H]^+$ .



**Methyl 4-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)benzoate (5j) and methyl 3'-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6j)**

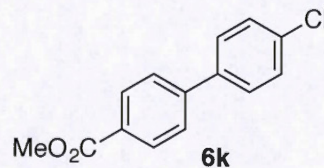
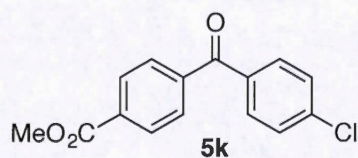


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2j**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5j** (53 mg, 43%) and **6j** (34 mg, 30%) as white solids and respectively.

**5j**: m.p. 93-94 °C;  $R_f$  0.28 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.7, 166.3, 140.5, 137.8, 133.9, 133.3, 131.6, 131.1, 129.9, 129.50, 129.45, 129.3, 126.91, 126.86, 125.5, 121.9, 52.7; IR (neat) 3093, 3072, 3015, 2960, 2913, 2844, 1725, 1654, 1609, 1441, 1405, 1337, 1274, 1184, 1111, 1071, 1015, 727; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ : 308.0660, found 309.0743  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6j** m.p. 72-73 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>10</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 3H), 8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

**Methyl 4-(4-chlorobenzoyl)benzoate (5k) and methyl 4'-chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6k)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2k**. The crude residue was purified by flash column

<sup>10</sup> M. Amatore, C. Gosmini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2089-2092.

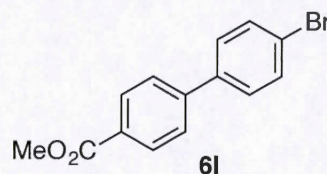
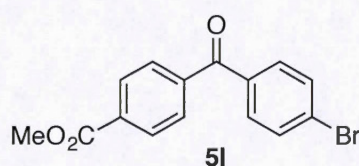


chromatography (10% EtOAc/hexanes) to afford **5k** (87 mg, 79%) and **6k** (19 mg, 19%) as white solids.

**5k**: m.p. 160-161 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>: 274.0397, found 275.0465 [M+H]<sup>+</sup>, 277.0445 [M+2+H]<sup>+</sup>.

**6k**: m.p. 112-113 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>11</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>: 246.0448, found 247.0525 [M+H]<sup>+</sup>, 249.0495 [M+2+H]<sup>+</sup>.

**Methyl 4-(4-bromobenzoyl)benzoate (5l) and methyl 4'-bromo-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6l)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2l**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5l** (31 mg, 24%) and **6l** (5 mg, 4%) as white solids.

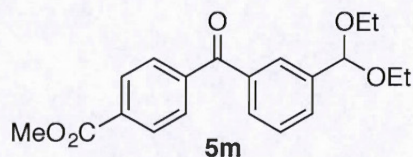
**5l**: m.p. 175-176 °C; *R*<sub>f</sub> 0.34 (10% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70-7.63 (m, 4H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.1, 166.3, 141.0, 135.8, 133.6, 132.0, 131.7, 129.81, 129.76, 128.3, 52.7; IR (neat) 3084, 2957, 2921, 2850, 1727, 1650, 1585, 1438, 1397, 1280, 1108, 932, 732; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>: 317.9892, found 318.9966 [M+H]<sup>+</sup>, 320.9945 [M+2+H]<sup>+</sup>.

**6l**: m.p. 137-138 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>12</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

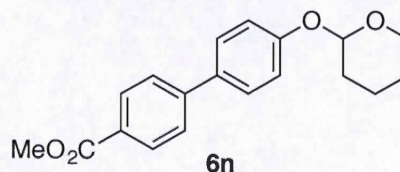
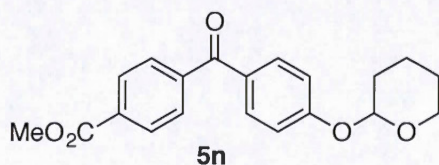
<sup>11</sup> H. Zhao, Y. Wang, J. Sha, S. Sheng, M. Cai, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7517-7523.

<sup>12</sup> D. I. Fletcher, C. R. Ganellin, A. Piergentili, P. M. Dunn, D. H. Jenkinson, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5457-5479.



**Methyl 4-(3-(diethoxymethyl)benzoyl)benzoate (5m)**


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2m**. The crude residue was purified by flash column chromatography (2% Et<sub>3</sub>N/15% EtOAc/Hexanes) to afford **5m** as a white wax (37 mg, 27%): *R<sub>f</sub>* 0.22 (20% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68-3.50 (m, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 197.3, 167.6, 142.7, 141.4, 138.1, 134.6, 132.5, 131.1, 130.8, 130.5, 129.6, 129.2, 102.4, 62.6, 53.0, 15.5; IR (neat) 2975, 2929, 2872, 1717, 1652, 1605, 1440, 1346, 1277, 1105, 1050, 723; HRMS (ESI) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 342.1467, found 365.1383 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl 4-(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzoyl)benzoate (5n) and methyl 4'-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6n)**


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2n**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5n** (111 mg, 82%) and **6n** (22 mg, 18%) as white solids.

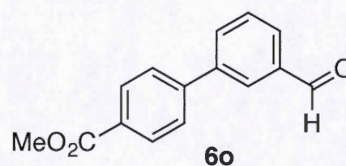
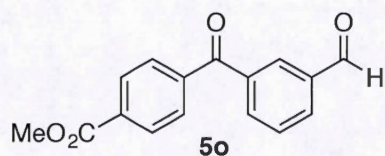
**5n**: m.p. 116-118 °C; *R<sub>f</sub>* 0.22 (20% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81-7.78 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.59 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (ddd, *J* = 12.7, 10.3, 3.1 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 196.6, 167.7, 162.8, 143.5, 134.2, 133.5, 131.3, 130.53, 130.47, 117.2, 97.5, 63.2, 52.9, 31.2, 26.2, 19.7; IR (neat) 2943, 2870,



1717, 1645, 1595, 1498, 1440, 1274, 1244, 1173, 1149, 1112, 1037, 1015, 953, 929, 912, 868, 746; HRMS (ESI) calcd for  $C_{20}H_{20}O_5$ : 340.1311, found 363.1212  $[M+Na]^+$ .

**6n**: m.p. 96-98 °C;  $R_f$  0.31 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.49 (t,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168.5, 158.8, 146.8, 134.4, 131.1, 129.4, 129.2, 127.6, 118.0, 97.7, 63.2, 52.6, 31.5, 26.3, 20.0; IR (neat) 3040, 2999, 2948, 2872, 2848, 1718, 1586, 1486, 1436, 1276, 1233, 1177, 1108, 1009, 954, 754; HRMS (ESI) calcd for  $C_{19}H_{20}O_4$ : 312.1362, found 313.1435  $[M+H]^+$ .

**Methyl 4-(3-formylbenzoyl)benzoate (5o) and methyl 3'-formyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6o)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2o**. The crude residue was purified by flash column chromatography (30% EtOAc/Hexanes) to afford **5o** (22 mg, 21%) and **6o** (12 mg, 12%) as a white and light brown solid respectively.

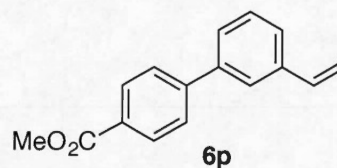
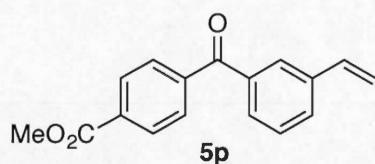
**5o**: m.p. 145-146 °C;  $R_f$  0.45 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 3H), 8.08 (dt,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  194.9, 191.3, 166.2, 140.6, 138.0, 136.6, 135.5, 133.9, 133.3, 131.4, 129.9, 129.6, 52.7; IR (neat) 2957, 2925, 2852, 1728, 1653, 1598, 1440, 1280, 1203, 1110, 725; HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{12}O_4$ : 268.0736, found 269.0806  $[M+H]^+$ .

**6o**: m.p. 98-100 °C;  $R_f$  0.64 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.10 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 3H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  192.2, 166.9, 144.2, 141.1, 137.2, 133.2, 130.4, 129.81, 129.79, 129.6, 128.3, 127.3, 52.4; IR (neat) 3036, 2955, 2922, 2851, 1707, 1606,



1584, 1434, 1292, 1190, 1104, 767; HRMS (ESI) calcd for  $C_{15}H_{12}O_3$ : 240.0786, found 241.0854  $[M+H]^+$ .

**Methyl 4-(3-vinylbenzoyl)benzoate (5p) and methyl 3'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6p)**



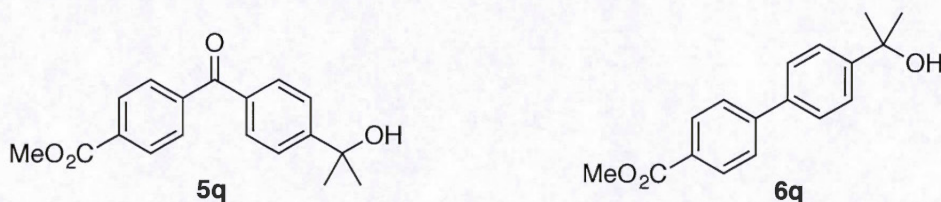
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2p**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5p** (38 mg, 36%) and **6p** (3 mg, 3%) as a white solid and white wax respectively.

**5p**: m.p. 85-86 °C;  $R_f$  0.36 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.65 (dd,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.80 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 5.33 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  195.9, 166.4, 141.4, 138.2, 137.5, 136.0, 133.5, 130.5, 129.8, 129.6, 129.4, 128.7, 127.8, 115.6, 52.5; IR (neat) 3088, 3056, 2966, 2923, 2852, 1726, 1652, 1442, 1279, 1110, 980, 896, 734; HRMS (ESI) calcd for  $C_{17}H_{14}O_3$ : 266.0943, found 267.1013  $[M+H]^+$ .

**6p**:  $R_f$  0.48 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 3H), 6.79, (dd,  $J$  = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J$  = 17.5, 0.7 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167.1, 145.7, 140.5, 138.4, 136.7, 130.2, 129.3, 129.1, 127.2, 126.9, 126.0, 125.4, 114.7, 52.3; IR (neat) 2954, 2922, 2852, 1718, 1608, 1434, 1276, 1191, 1104, 1016, 909, 769; HRMS (ESI) calcd for  $C_{16}H_{14}O_2$ : 238.0994, found 239.1049  $[M+H]^+$ .



**Methyl 4-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzoyl)benzoate (5q) and methyl 4'-(2-hydroxypropan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6q)**

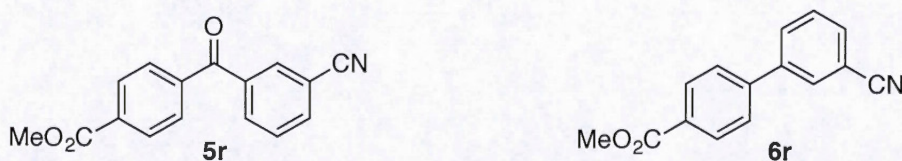


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2q**. The crude residue was purified by flash column chromatography (30% EtOAc/Hexanes) to afford **5q** (89 mg, 75%) and **6q** (8 mg, 7%) as white solids.

**5q**: m.p. 88-90 °C;  $R_f$  0.17 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.46 (s(br), 1H), 1.59 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.8, 166.4, 154.7, 141.5, 135.2, 133.2, 130.3, 129.8, 129.5, 124.7, 72.5, 52.5, 31.8; IR (neat) 3478, 3415, 3346, 2976, 2929, 1707, 1647, 1604, 1436, 1404, 1276, 1105, 953, 933, 871, 746, 711; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 298.1205, found 299.1305  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6q**: m.p. 114-116 °C;  $R_f$  0.26 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 1.78 (s (br), 1H), 1.63 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2, 149.3, 145.4, 138.5, 130.2, 129.0, 127.3, 127.1, 125.2, 72.6, 52.3, 31.9; IR (neat) 3318 (br), 2958, 2919, 2848, 1710, 1605, 1433, 1394, 1277, 1104, 952, 860, 831, 775, 737, 702; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 270.1256, found 271.1327  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 253.1224  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ .

**Methyl 4-(3-cyanobenzoyl)benzoate (5r) and methyl 3'-cyano-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6r)**



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2r**. The crude residue was purified by flash column

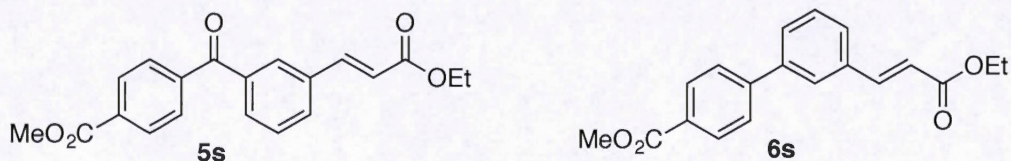


chromatography (30% EtOAc/Hexanes) to afford **5r** (32 mg, 30%) and **6r** (21 mg, 22%) as a white and light brown solid.

**5r**: m.p. 124-125 °C;  $R_f$  0.37 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dt,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.8, 166.1, 139.9, 138.0, 135.9, 134.1, 133.9, 133.5, 129.9, 129.8, 129.7, 117.8, 113.2, 52.7; IR (neat) 3080, 2959, 2923, 2852, 2235, 1723, 1651, 1441, 1406, 1281, 1109, 727; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ : 265.0739, found 266.0803  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**6r**: m.p. 139-140 °C;  $R_f$  0.60 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (dt,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 4H), 3.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.7, 143.2, 141.4, 131.7, 131.6, 131.0, 130.5, 130.1, 129.9, 127.2, 118.7, 113.4, 52.4; IR (neat) 3045, 2923, 2852, 2232, 1738, 1611, 1281, 1188, 1103, 766; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ : 237.0790, found 238.0866  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*E*)-Methyl 4-(3-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoyl)benzoate (5s) and (*E*)-methyl 3'-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (6s)**



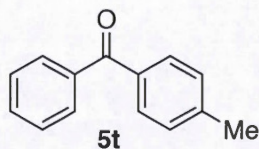
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from methyl 4-iodobenzoate **4a** and organobismuthine **2s**. The crude residue was purified by flash column chromatography (30% EtOAc/Hexanes) to afford **5s** (61 mg, 45%, *E* : *Z* (10 : 1)) and **6s** (14 mg, 11%, *E* : *Z* (30 : 1)) as a white and dark orange solid.

**5s**: m.p. 119-121 °C;  $R_f$  0.45 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.75 (m, 4H), 7.71 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.27 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.33 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.5, 166.7, 166.3, 143.3, 141.0, 137.8, 135.1, 133.7, 132.2, 131.6, 129.9, 129.8, 129.5, 129.3, 120.1, 60.9, 52.7, 14.4; IR (neat) 2987, 2960, 2929, 2848, 1704, 1645, 1439, 1424, 1278, 1178, 1104, 1037, 976, 715; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : 338.1154, found 339.1228  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



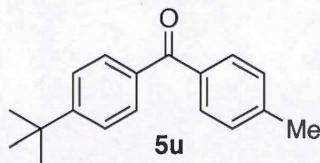
**6s**: m.p. 107-108 °C;  $R_f$  0.55 (30% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.6 Hz), 6.52 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.28 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.00, 166.97, 144.9, 144.3, 140.9, 135.3, 130.3, 129.6, 129.5, 129.2, 127.7, 127.2, 127.1, 119.1, 60.8, 52.3, 14.5; IR (neat) 3064, 2983, 2953, 2925, 2843, 1710, 1639, 1609, 1436, 1399, 1367, 1319, 1277, 1177, 1112, 856, 770; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 310.1205, found 311.1269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Phenyl(*p*-tolyl)methanone (**5t**)



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from iodobenzene **4d** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (5% EtOAc/Hexanes) to afford **5t** (67 mg, 85%) as a white solid: m.p. 58-59 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80-7.77 (m, 2H), 7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

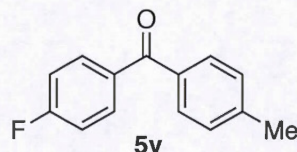
### (4-(*tert*-Butyl)phenyl)(*p*-tolyl)methanone (**5u**)



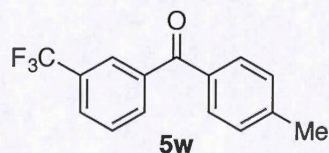
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 4-*tert*-butyliodobenzene **4e** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5u** (74 mg, 73%) as a light yellow oil. Spectral data was identical to literature compound.<sup>13</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76-7.72 (m, 4H), 7.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); IR(neat) 3031, 2964, 2864, 1651, 1605, 1405, 1364, 1313, 1294, 1278, 1180, 929, 907, 729.

<sup>13</sup> J. Liu, X. Zhou, H. Rao, F. Xiao, C.-J. Li, G.-J. Deng, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7996-7999.



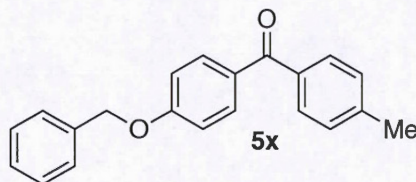
**(4-Fluorophenyl)(*p*-tolyl)methanone (5v)**

The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 4-fluoro-1-iodobenzene **4f** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5v** (72 mg, 84%) as a white solid: m.p. 97-98 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>7</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (dd, *J* = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

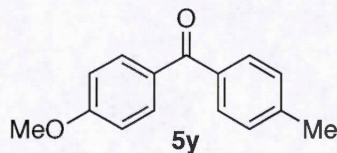
***p*-Tolyl(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone (5w)**

The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 3-(trifluoromethyl)iodobenzene **4g** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5w** (105 mg, 99%) as a white solid: m.p. 89-91 °C; *R*<sub>f</sub> 0.32 (10% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.1, 144.1, 138.8, 134.2, 133.1, 131.4, 131.1, 130.9, 130.7, 130.4, 129.4, 129.0, 128.77, 128.75, 128.73, 128.70, 126.79, 126.77, 126.75, 126.72, 126.6, 124.8, 123.0, 121.2, 21.9; IR (neat) 3023, 2929, 2860, 1651, 1605, 1331, 1311, 1267, 1168, 1125, 1072, 927, 745, 695; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O: 264.0762, found 265.0841 [M+H]<sup>+</sup>.



**(4-(Benzyloxy)phenyl)(p-tolyl)methanone (5x)**

The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 1-(benzyloxy)-4-iodobenzene **4h** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5x** (59 mg, 49%) as a white solid: m.p. 109-111 °C;  $R_f$  0.26 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.27 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 8.8, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.4, 162.3, 142.7, 136.4, 135.6, 132.5, 130.8, 130.1, 129.0, 128.8, 128.3, 127.6, 114.4, 70.2, 21.7; IR (neat) 3056, 3023, 2914, 2848, 1640, 1601, 1573, 1500, 1381, 1287, 1245, 1015, 928, 847, 753; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 302.1307, found 303.1357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

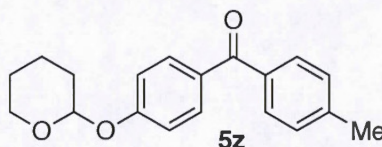
**(4-Methoxyphenyl)(p-tolyl)methanone (5y)**

The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting 4-iodoanisole **4i** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5y** (65 mg, 72%) as a beige solid: m.p. 89-90 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>14</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<sup>14</sup> H. Li, Y. Xu, E. Shi, W. Wei, X. Suo, X. Wan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7880-7882.

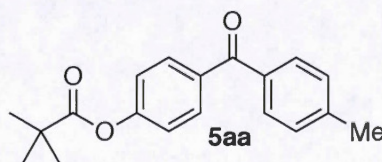


**(4-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)(*p*-tolyl)methanone (**5z**)**



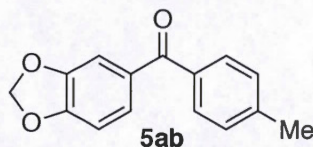
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 2-(4-iodophenoxy)tetrahydro-2H-pyran **4j** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/2% Et<sub>3</sub>N/Hexanes) to afford **5z** (57 mg, 48%) as a clear liquid: *R*<sub>f</sub> 0.16 (10% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.51 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.5, 160.6, 142.7, 135.5, 132.3, 131.1, 130.1, 128.9, 115.8, 96.1, 62.1, 30.2, 25.1, 21.6, 18.6; IR (neat) 3048, 2946, 2876, 1714, 1687, 1649, 1599, 1503, 1278, 1243, 1111, 917, 727; HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 296.1412, found 297.1484 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(4-Methylbenzoyl)phenyl pivalate (**5aa**)**

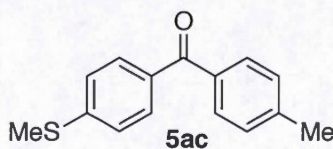


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 1-iodo-4-pivaloylbenzene **4k** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5aa** (46 mg, 39%) as a white solid: m.p. 80-82 °C *R*<sub>f</sub> 0.32 (10% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.4, 176.7, 154.3, 143.3, 135.3, 134.9, 131.6, 130.3, 129.1, 121.5, 39.3, 27.2, 21.7; IR (neat); 2974, 2933, 2860, 1747, 1647, 1599, 1479, 1275, 1199, 1108, 928, 899, 749; HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 296.1412, found 297.1489 [M+H]<sup>+</sup>.



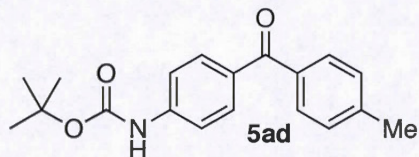
**Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(*p*-tolyl)methanone (5ab)**


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 5-iodo-1,3-benzodioxole **4l** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5ab** (78 mg, 81%) as a white solid: m.p. 61-62 °C;  $R_f$  0.43 (20% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.9, 151.4, 147.9, 142.8, 135.4, 132.3, 130.0, 129.0, 126.6, 110.0, 107.7, 101.9, 21.7; IR (neat) 3085, 3032, 2970, 2892, 1636, 1601, 1497, 1481, 1438, 1311, 1275, 1261, 1232, 1036, 932, 751; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ : 240.0786, found 241.0859  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

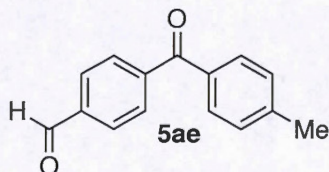
**(4-(Methylthio)phenyl)(*p*-tolyl)methanone (5ac)**


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 4-iodothioanisole **4m** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5ac** (55 mg, 57%) as a white solid: m.p. 31-33 °C;  $R_f$  0.25 (10% EtOAc/Hexanes);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73-7.65 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.6, 145.0, 143.0, 135.2, 134.1, 130.6, 130.2, 129.0, 124.9, 21.7, 15.0; IR (neat); 3064, 3035, 2978, 2918, 2864, 1644, 1605, 1588, 1398, 1311, 1283, 1179, 1087, 926, 846, 820, 742, 677; HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}$ : 242.0765, found 243.0826  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



***tert*-Butyl (4-(4-methylbenzoyl)phenyl)carbamate (**5ad**)**

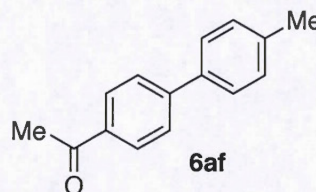
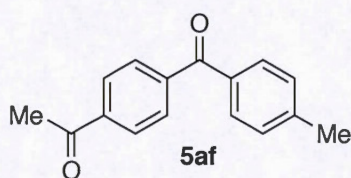
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from *N*-Boc-4-iodoaniline **4n** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5ad** (77 mg, 62%) as a white solid: m.p. 153-155 °C; *R*<sub>f</sub> 0.31 (20% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 152.5, 142.9, 142.6, 135.3, 132.1, 131.7, 130.2, 129.0, 117.4, 81.2, 28.3, 21.7; IR (neat) 3340, 2990, 2913, 1728, 1637, 1580, 1521, 1412, 1370, 1312, 1293, 1228, 1144, 930, 898, 830, 760; HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 311.1521, found 312.1611 [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(4-Methylbenzoyl)benzaldehyde (**5ae**)**

The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 4-iodobenzaldehyde **4o** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5ae** (43 mg, 48%) as a white solid: m.p. 119-121 °C; *R*<sub>f</sub> 0.34 (20% EtOAc/Hexanes); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.1 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 191.7, 144.2, 143.1, 138.4, 134.2, 130.4, 130.3, 129.5, 129.3, 21.8; IR (neat) 3019, 2921, 2842, 2721, 1700, 1643, 1602, 1569, 1495, 1378, 1283, 1203, 1185, 929, 823, 748; HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 224.0837, found 225.0899 [M+H]<sup>+</sup>.



**1-(4-(4-Methylbenzoyl)phenyl)ethanone (5af) and 1-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethanone (6af)**

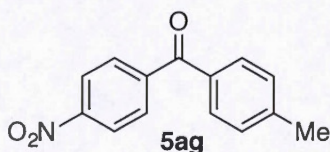


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting 1-(4-iodophenyl)ethanone **4p** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (30% EtOAc/Hexanes) to afford **5af** (61 mg, 64%) and **6af** (8 mg, 10%) as white solids.

**5af**: m.p. 110-111 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (s, *J* 7.89 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

**6af**: m.p. 118-119 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>15</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

**(4-Nitrophenyl)(*p*-tolyl)methanone (5ag)**

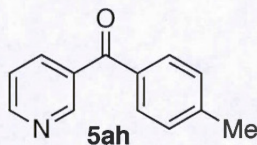


The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 4-nitro-1-iodobenzene **4q** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (10% EtOAc/Hexanes) to afford **5ag** (36 mg, 37%) as a yellow solid: m.p. 120-122 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>3</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

<sup>15</sup> S. Schweizer, J.-M. Becht, C. Le Drian, *Tetrahedron* **2010**, 66, 765-772.

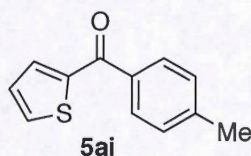


### Pyridin-3-yl(*p*-tolyl)methanone (**5ah**)



The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 3-iodopyridine **4r** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (50% EtOAc/Hexanes) to afford **5ah** (39 mg, 50%) as a white solid: m.p. 77-78 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>16</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dt, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

### Thiophen-2-yl(*p*-tolyl)methanone (**5ai**)



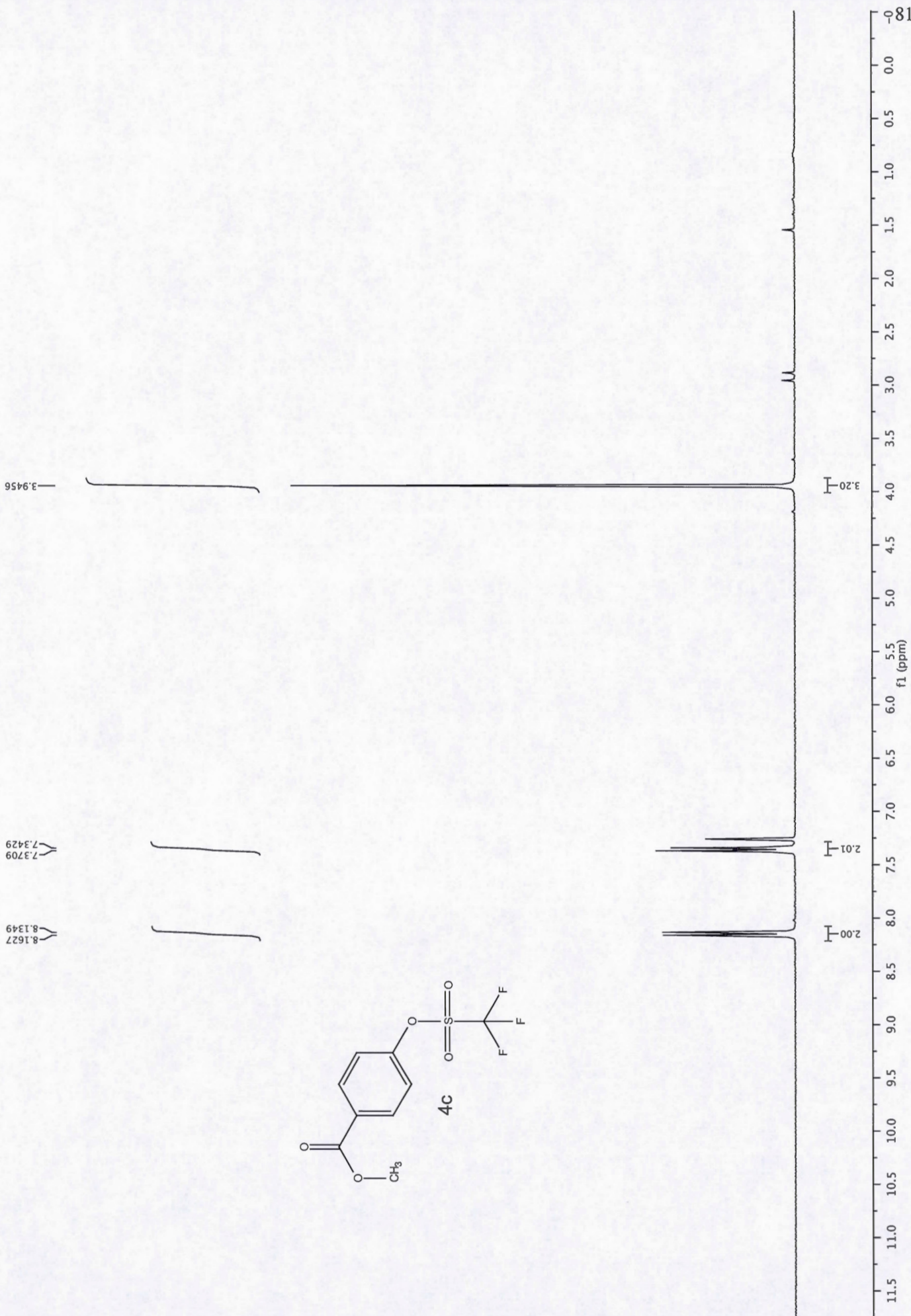
The general procedure was followed on a 0.40 mmole scale starting from 2-iodothiophene **4s** and organobismuthine **2a**. The crude residue was purified by flash column chromatography (20% EtOAc/Hexanes) to afford **5ai** (66 mg, 82%) as a light brown solid: m.p. 66-67 °C. Spectral data was identical to literature compound.<sup>17</sup> <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

### 4. <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR Spectra

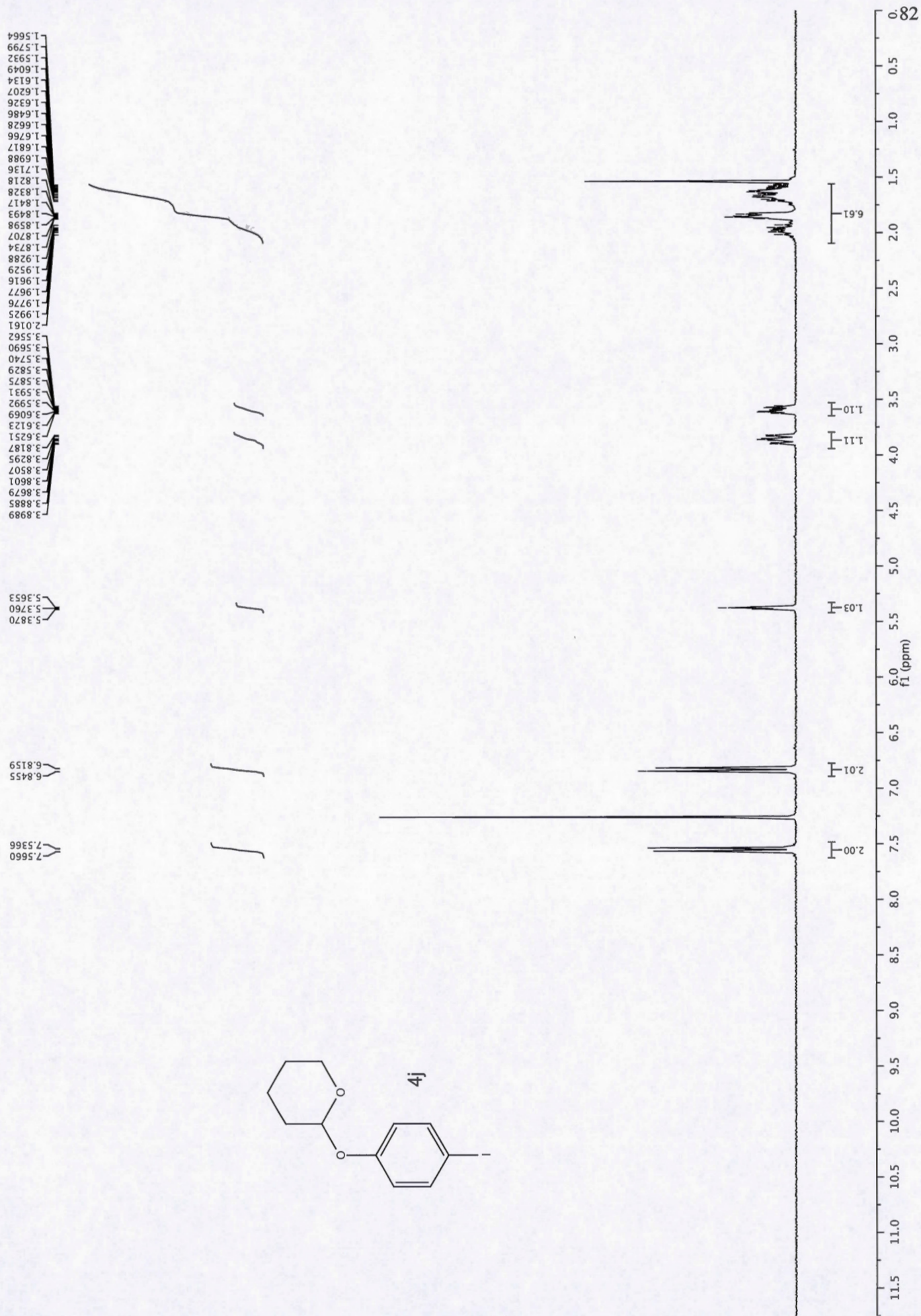
<sup>16</sup> E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron* **2007**, 63, 682-689.

<sup>17</sup> H. Li, M. Yang, Y. Qi, J. Xue, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2662-2667.

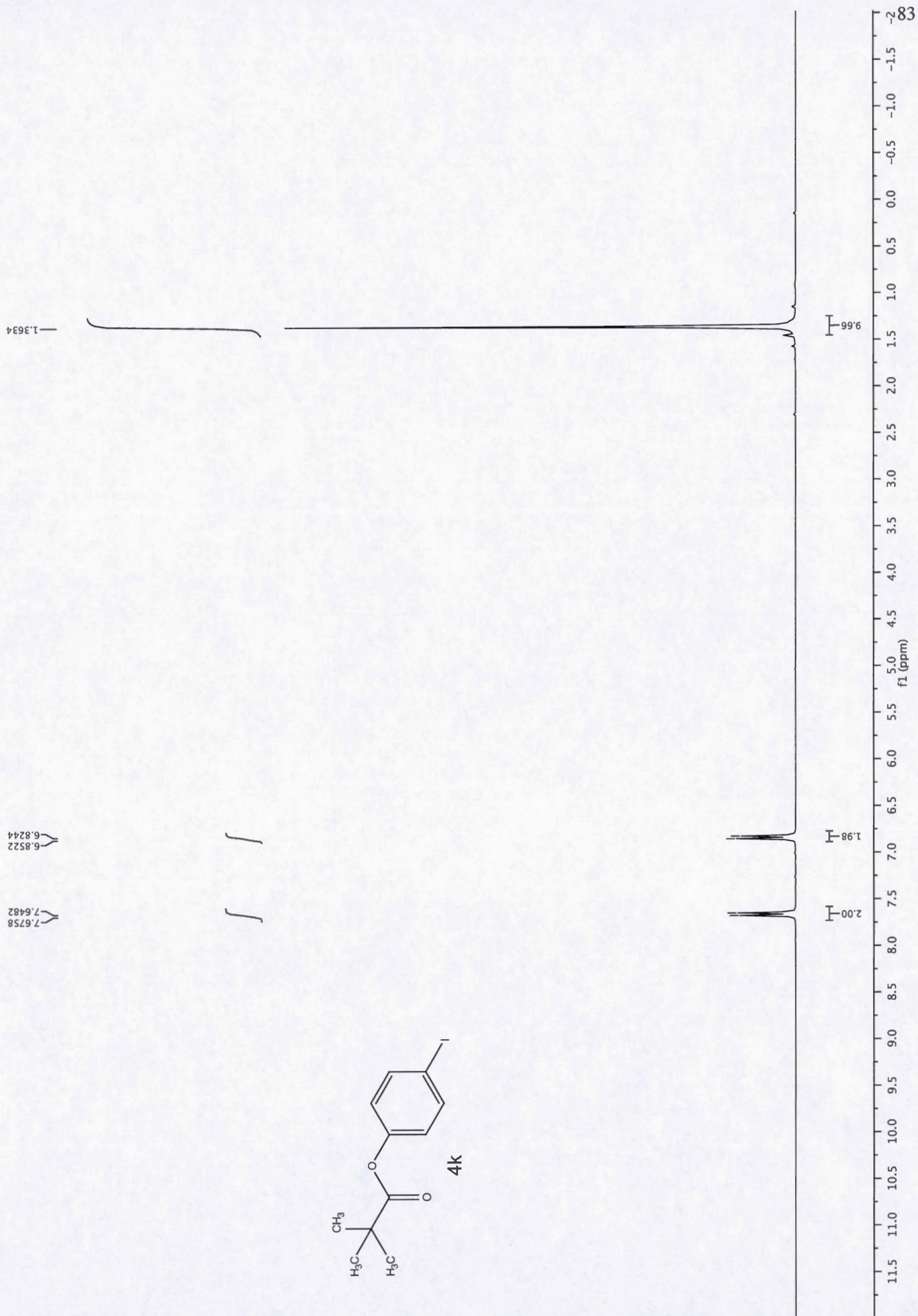
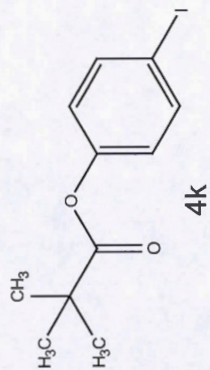




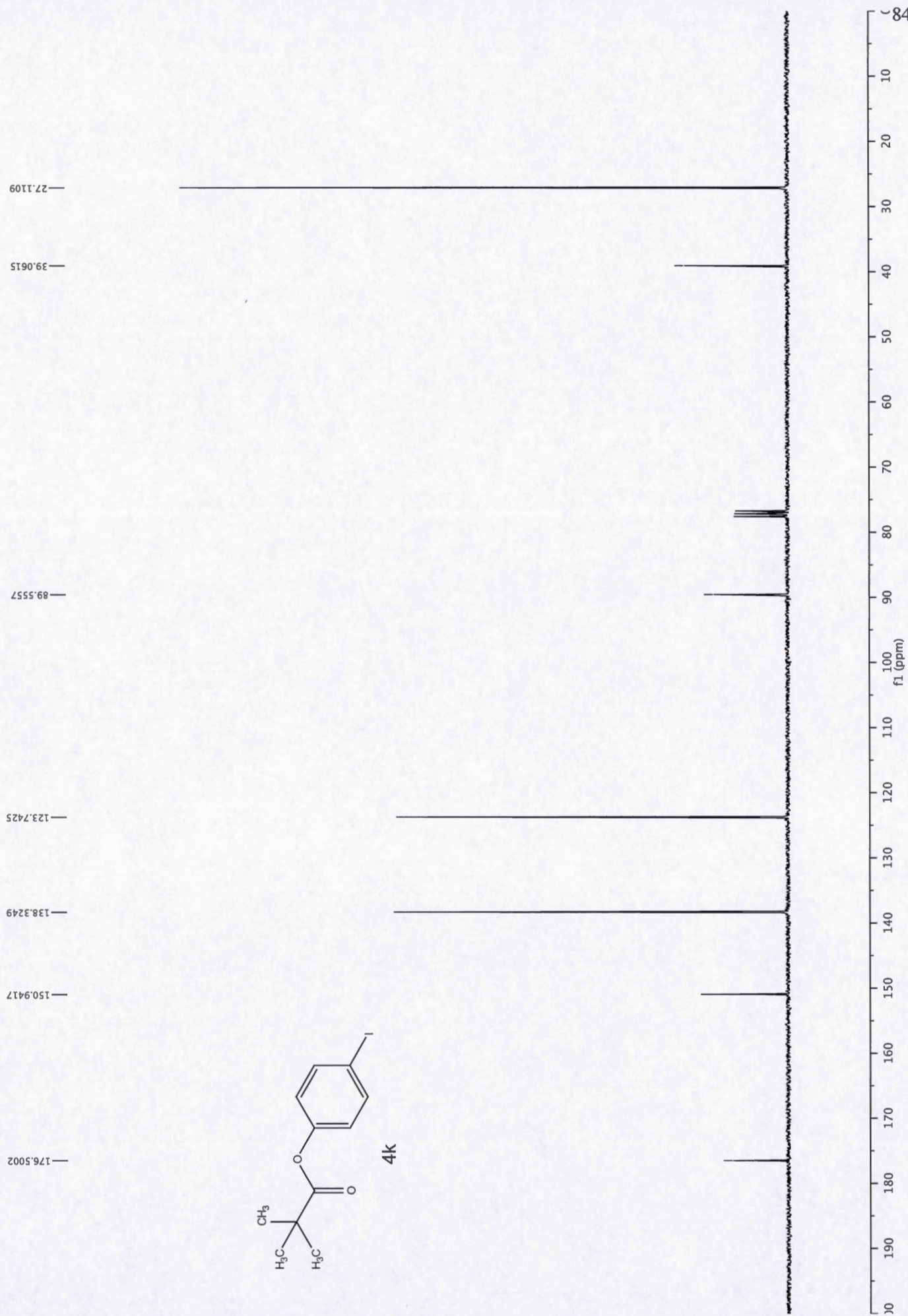




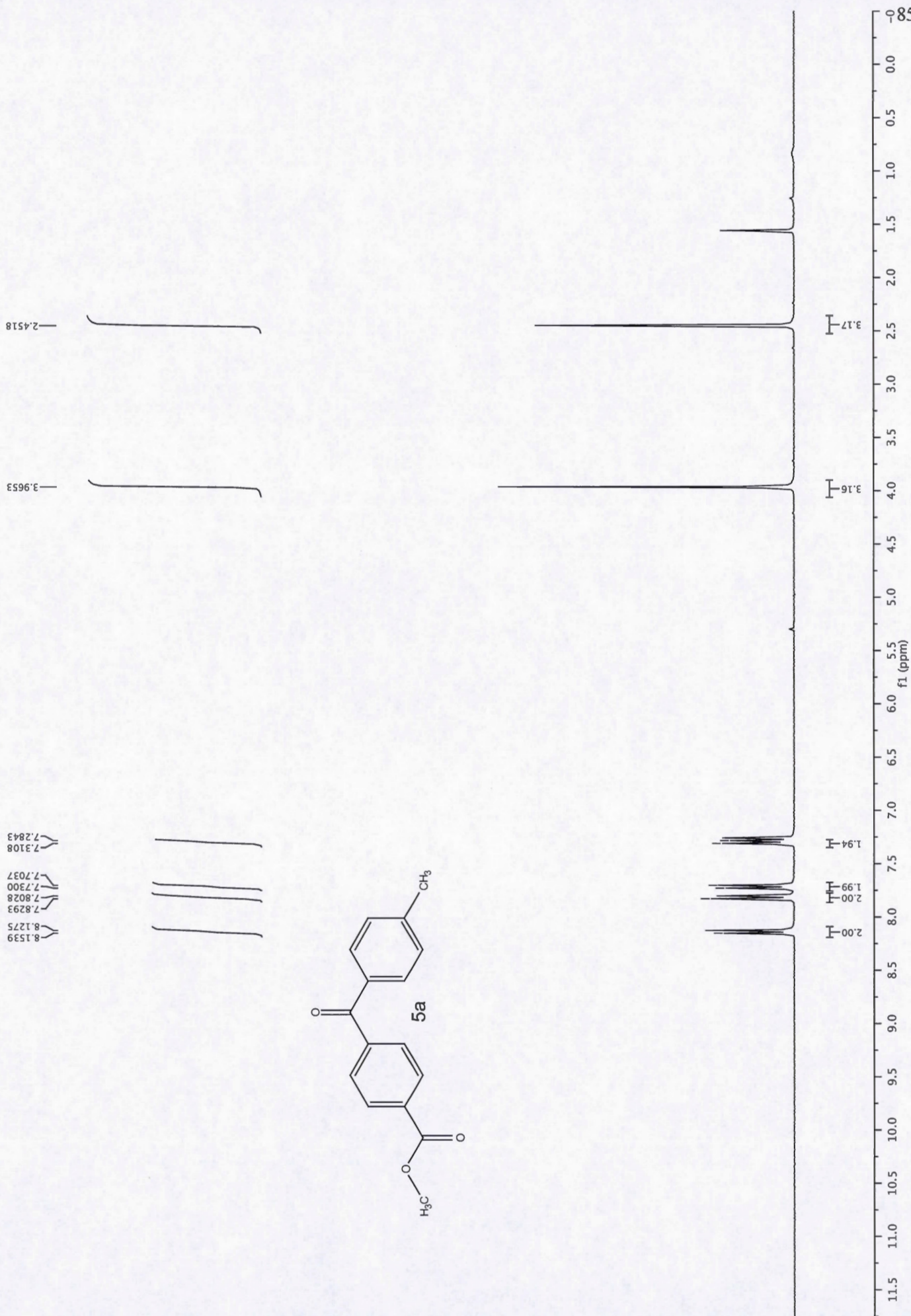




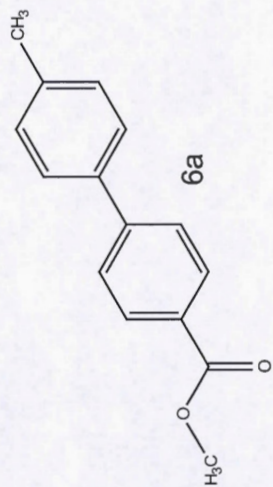








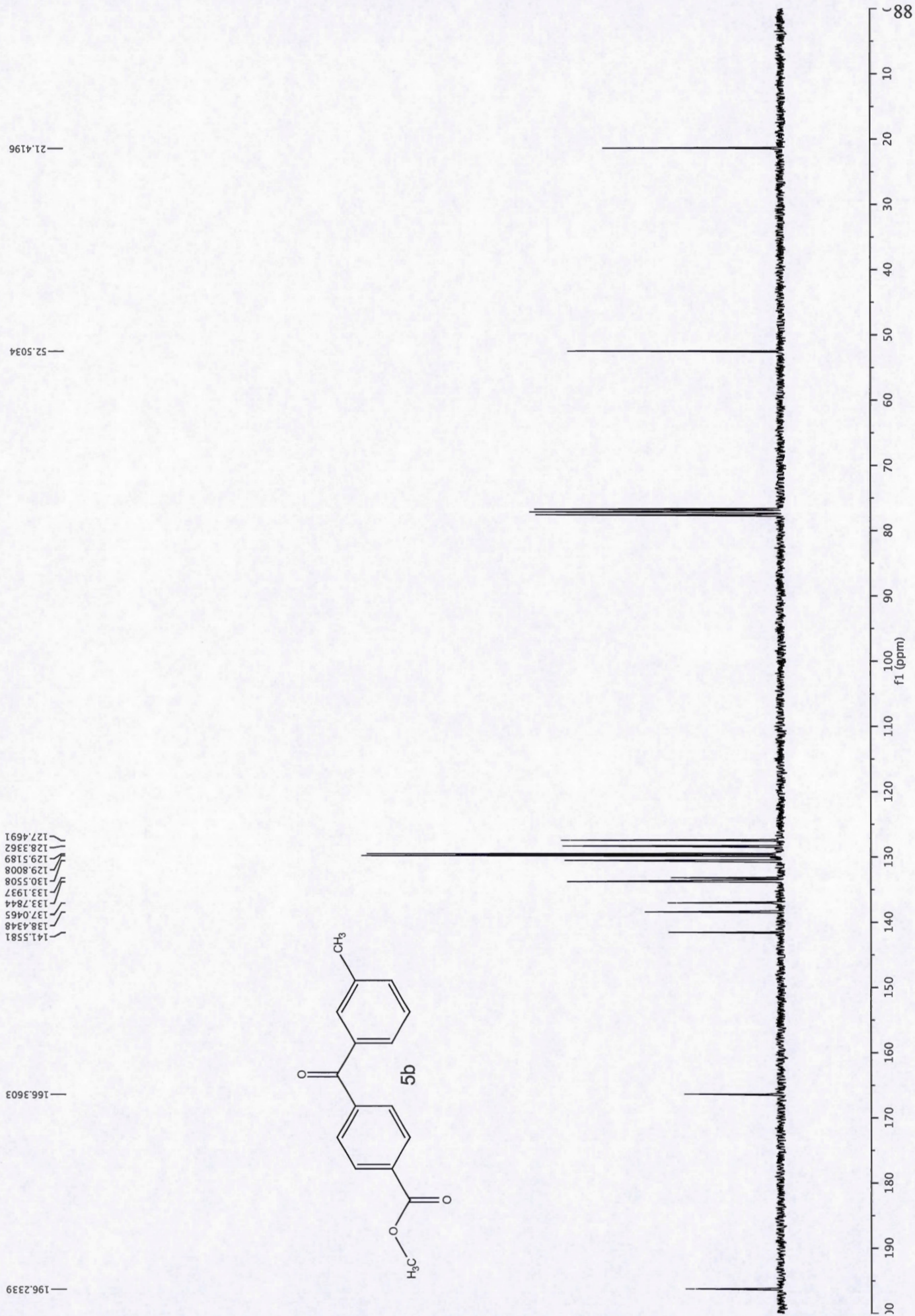
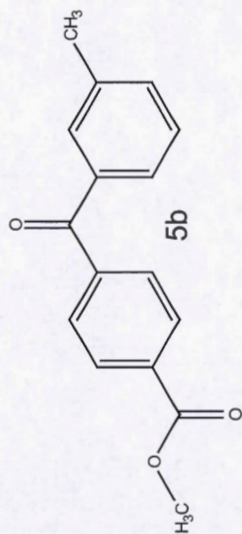




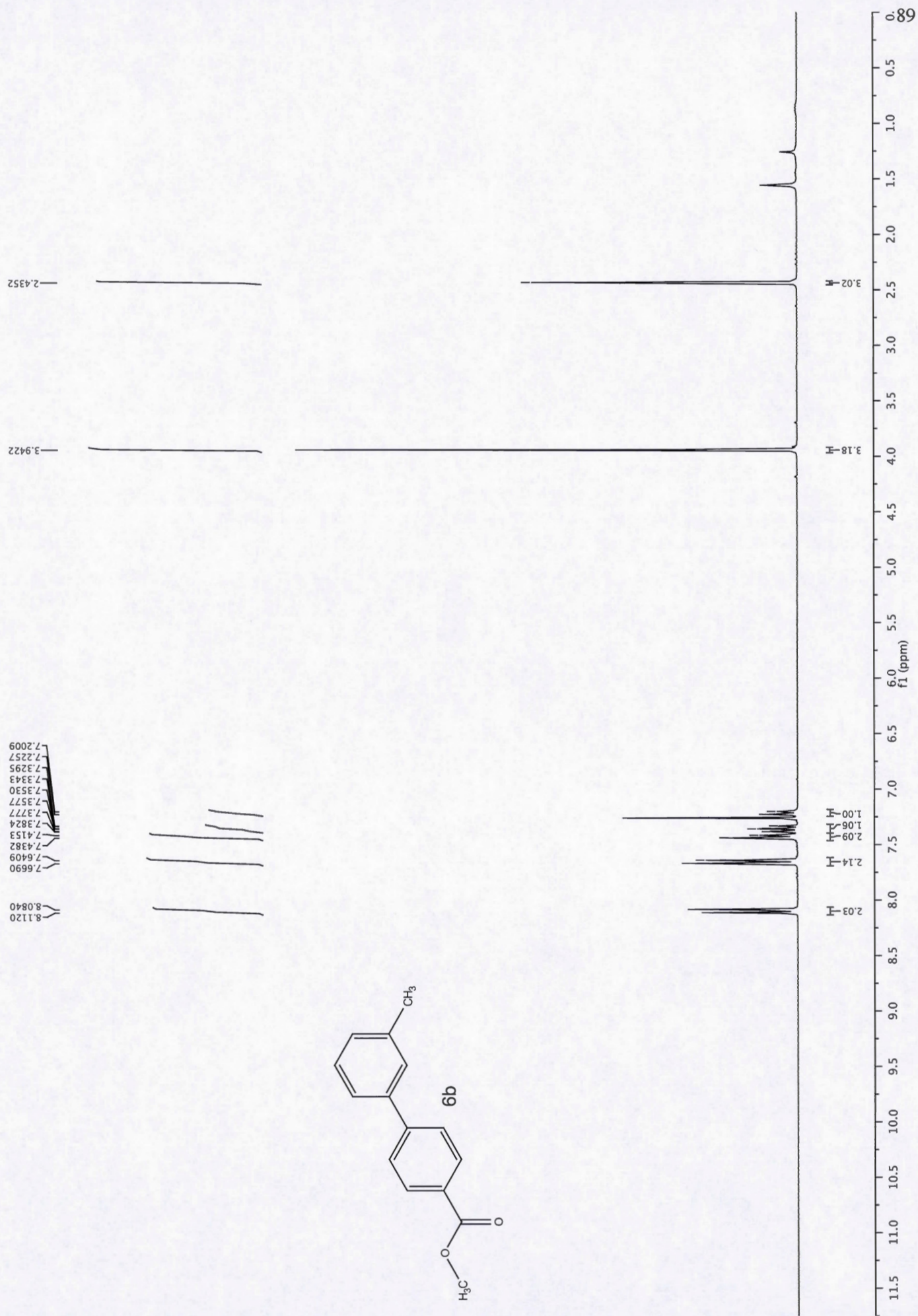
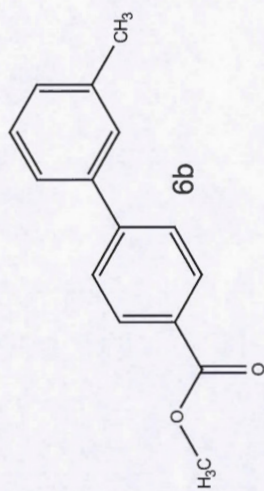




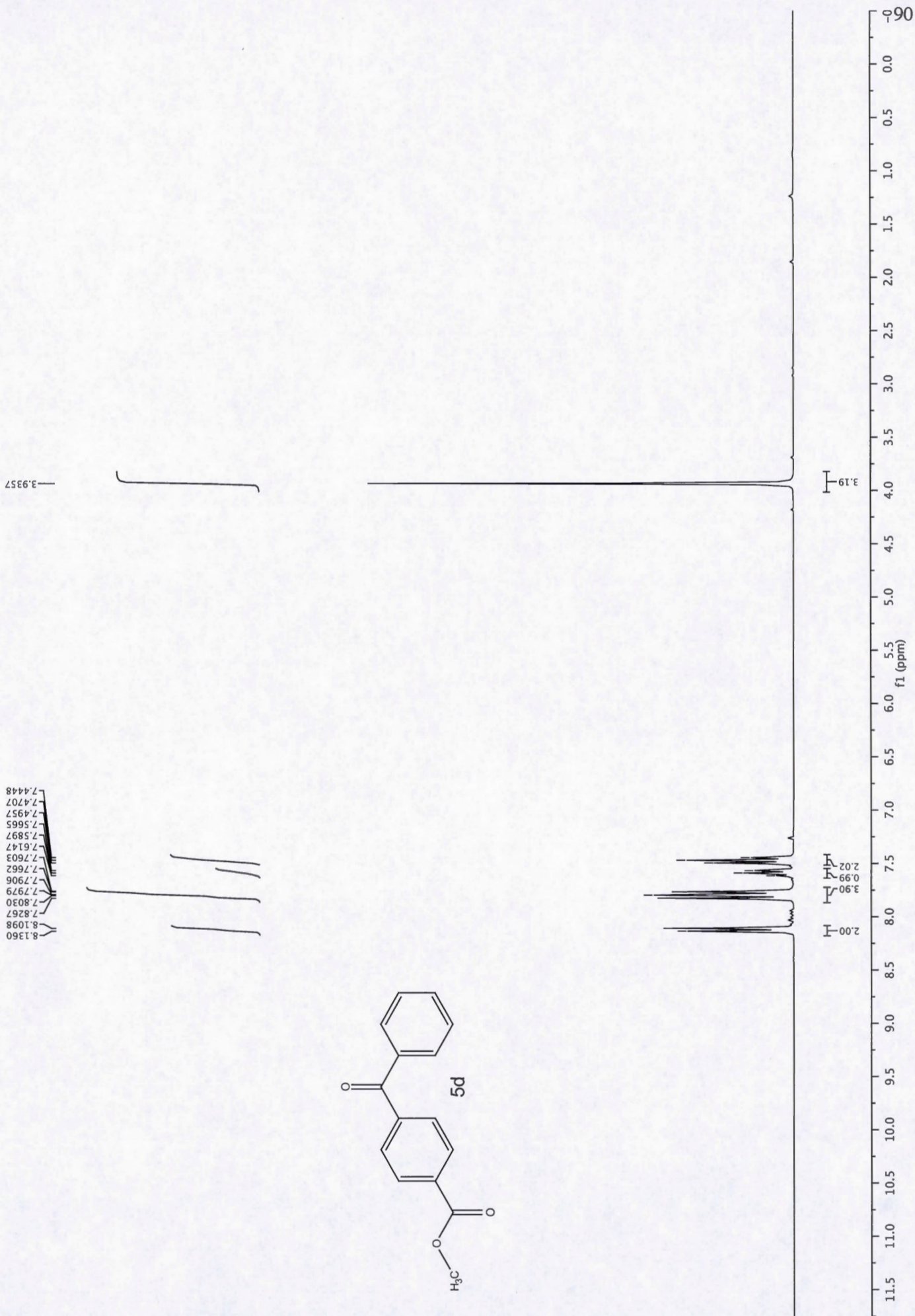
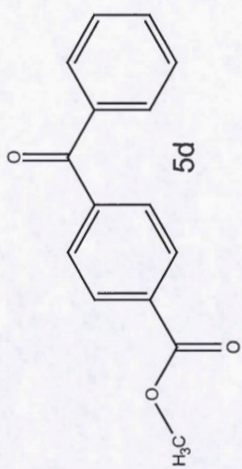




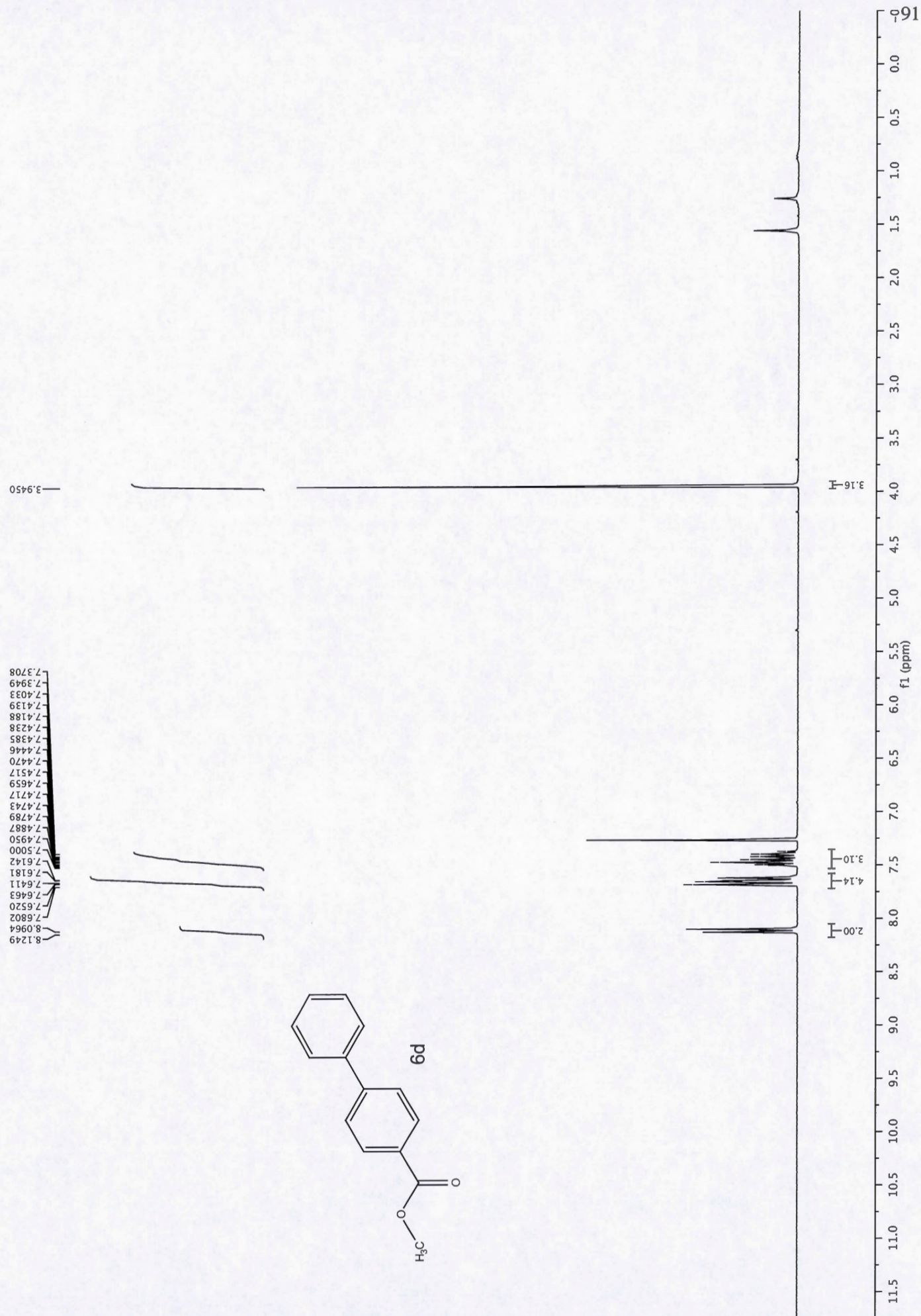




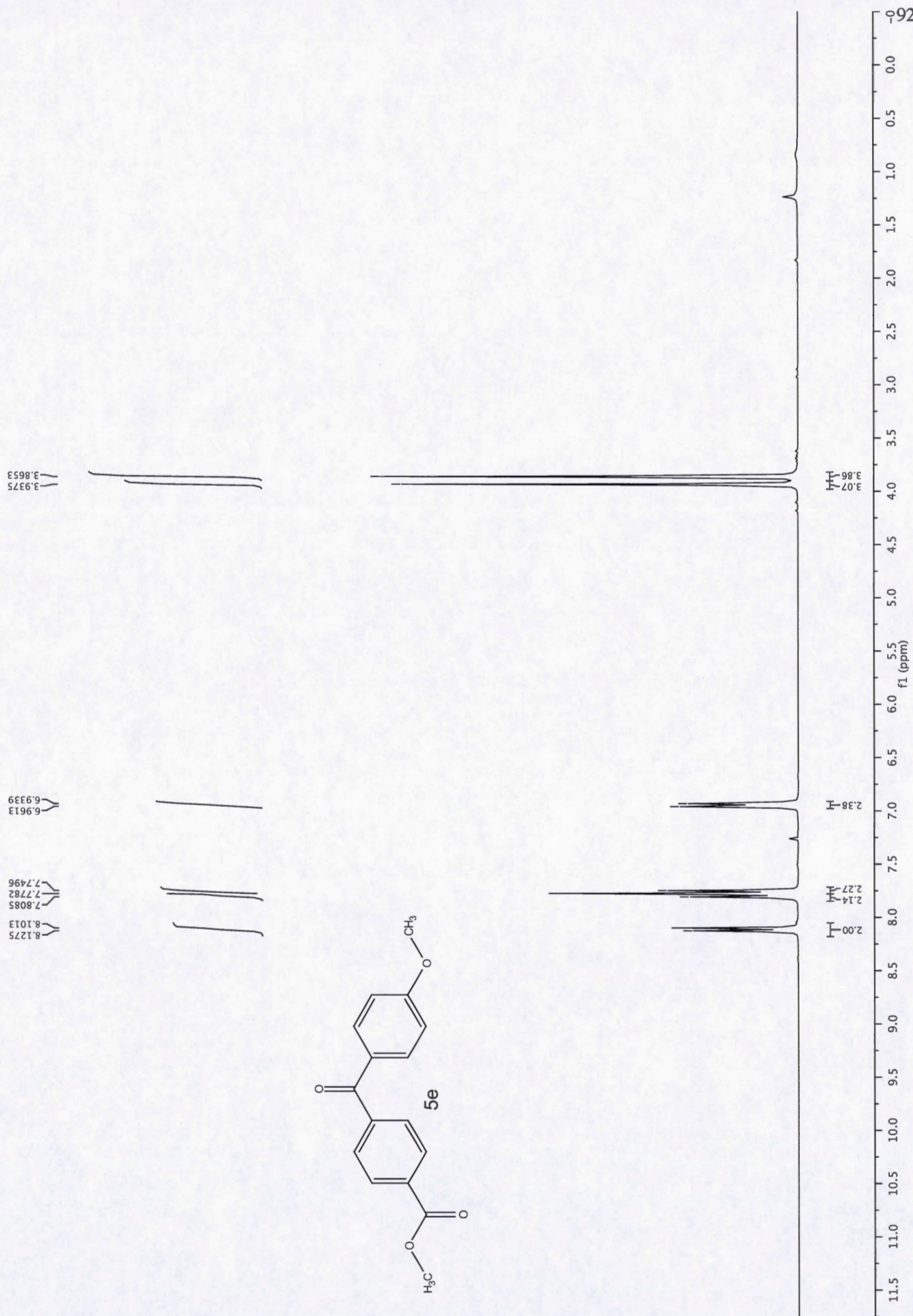




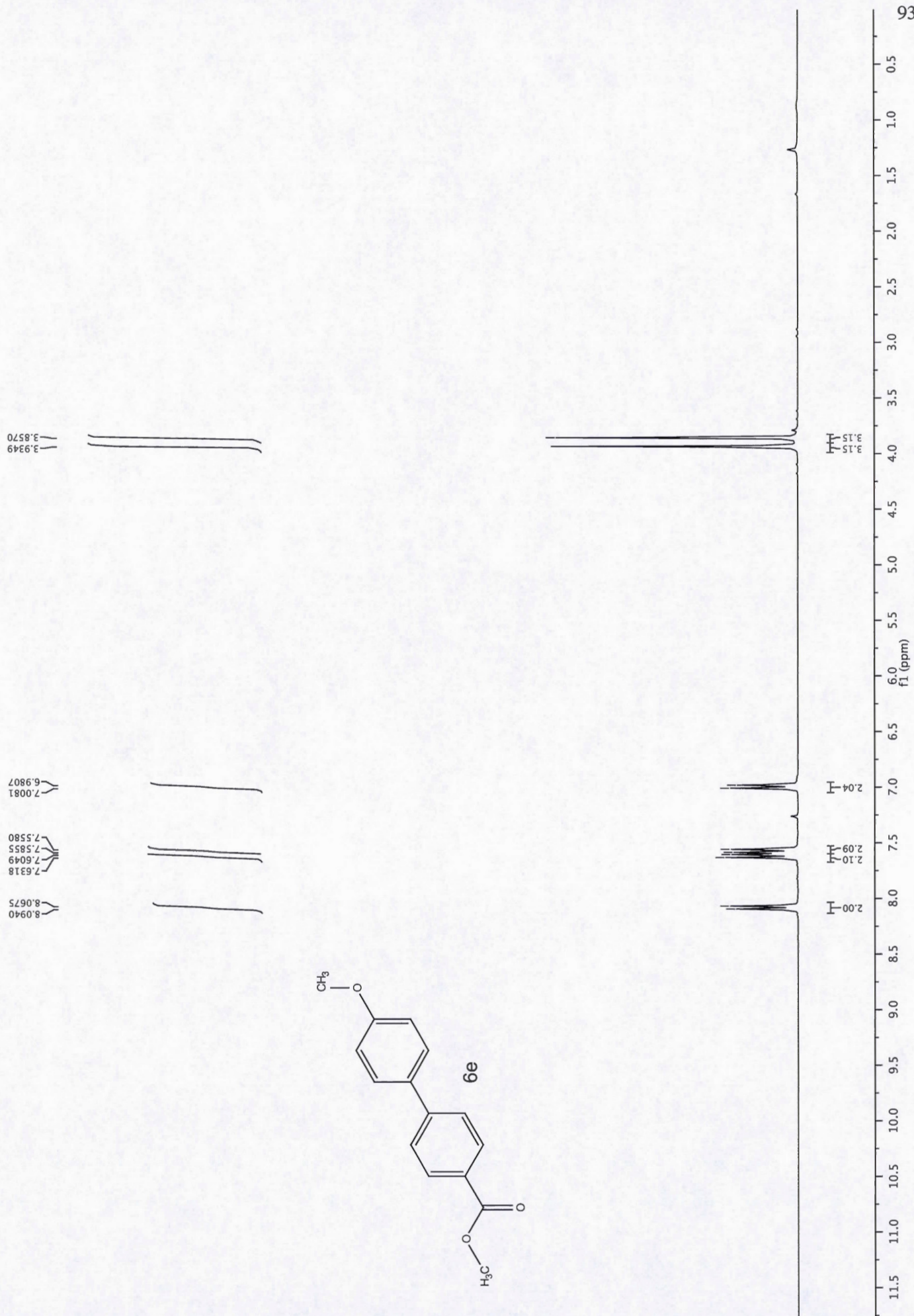




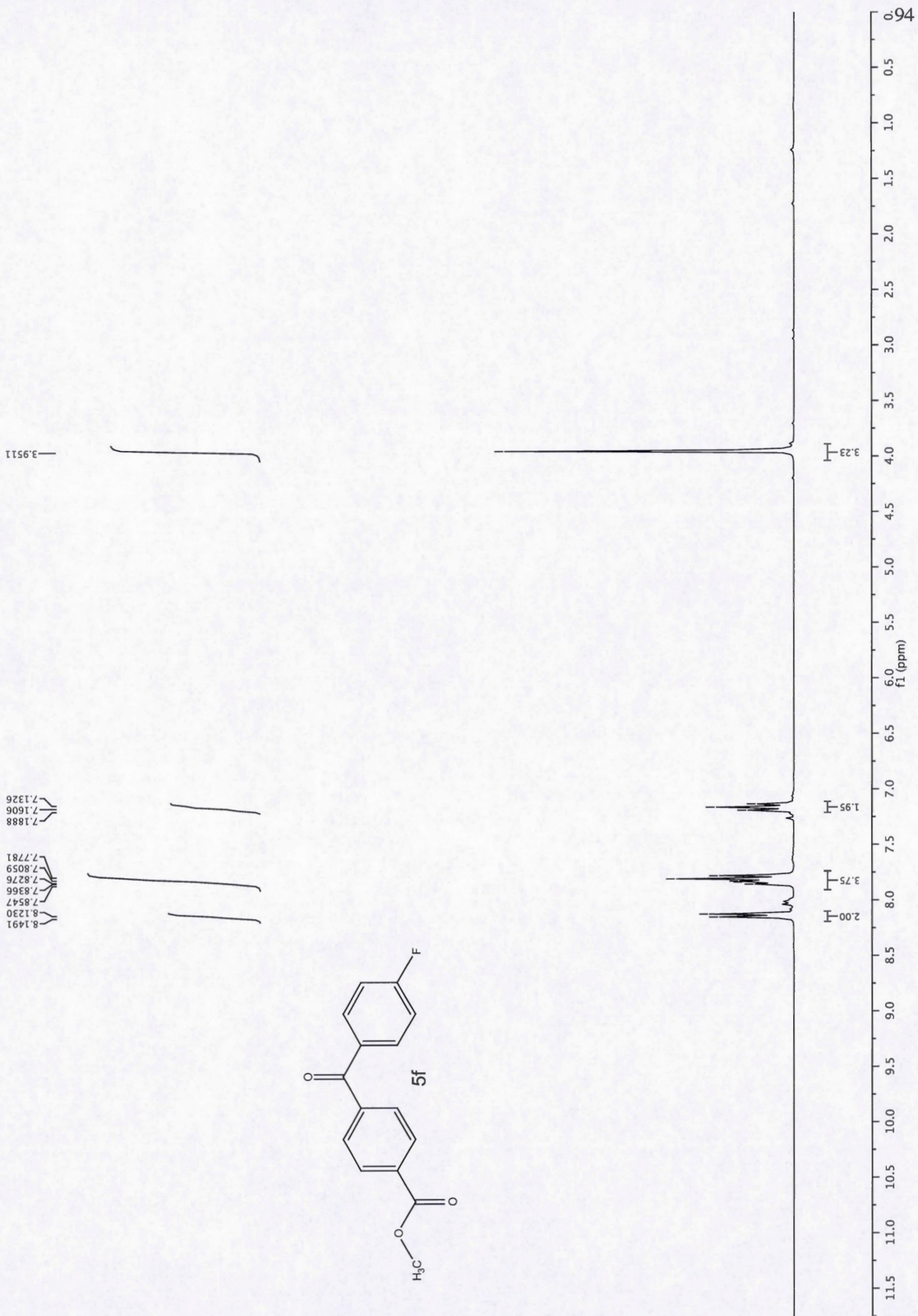
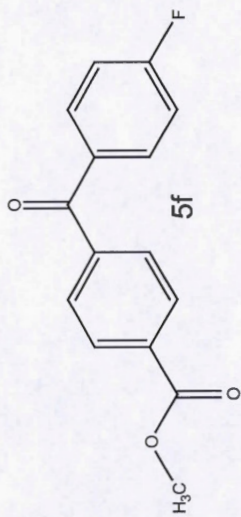




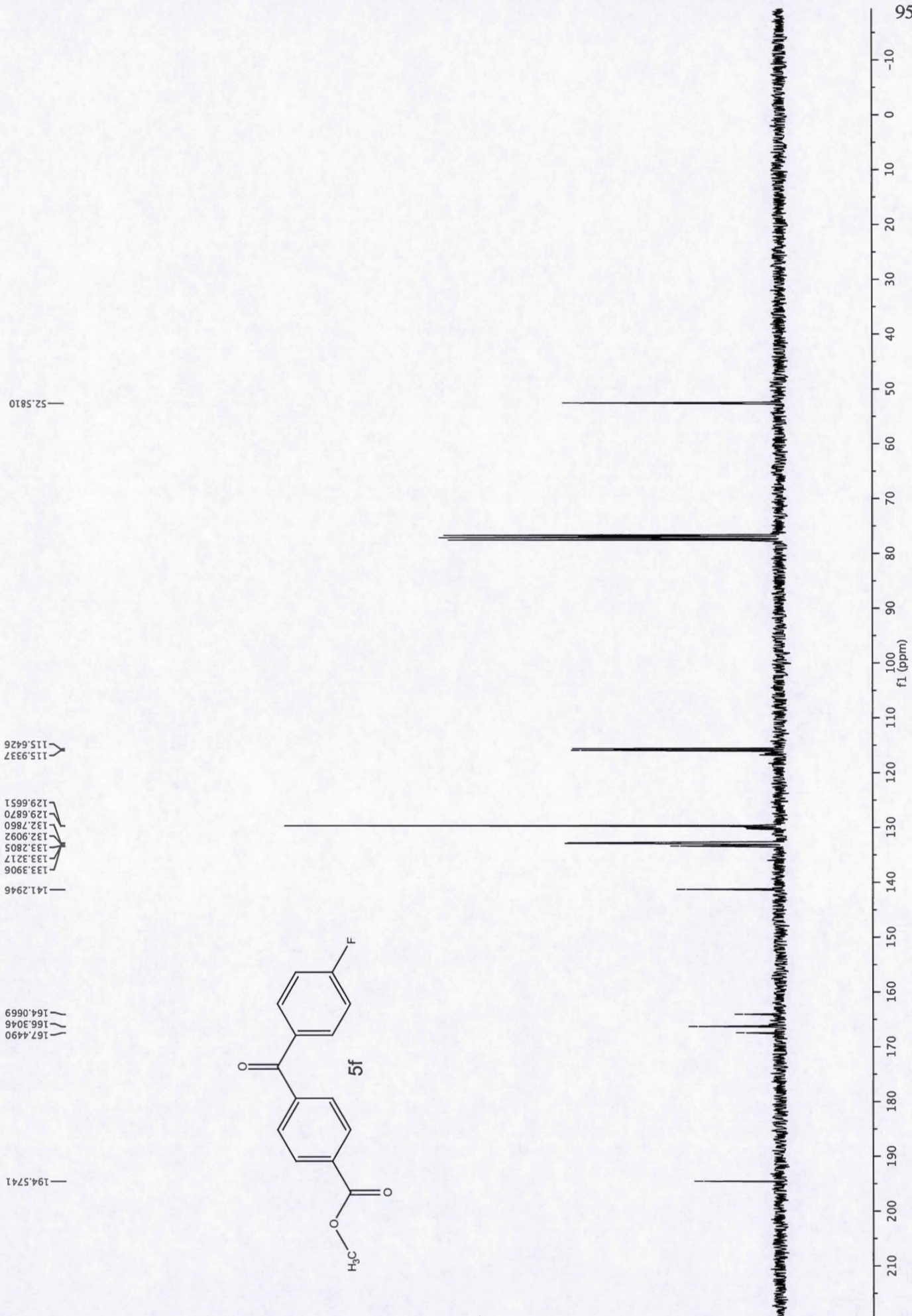




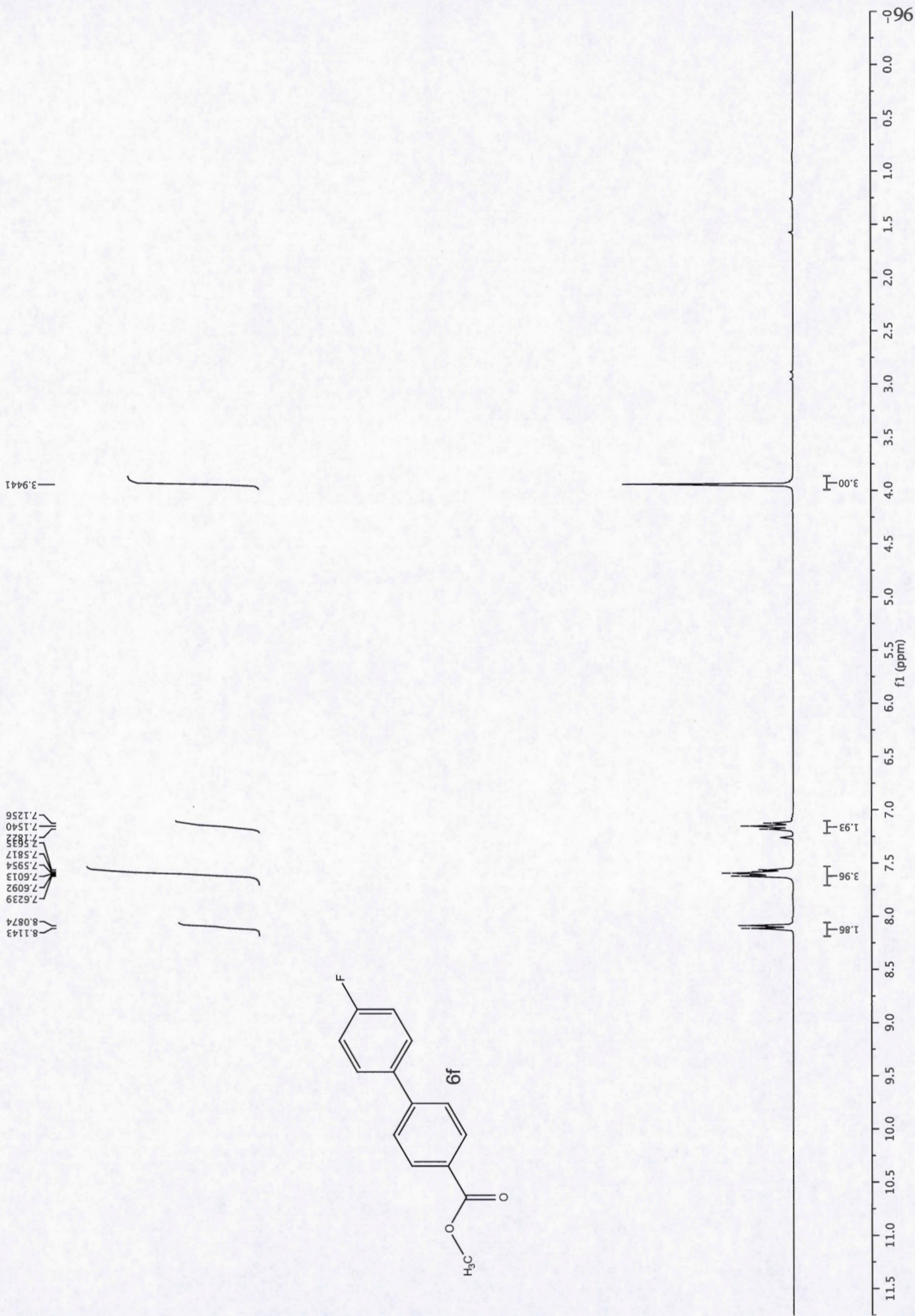
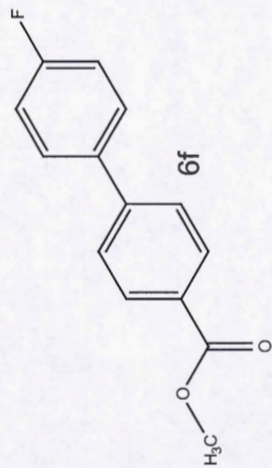




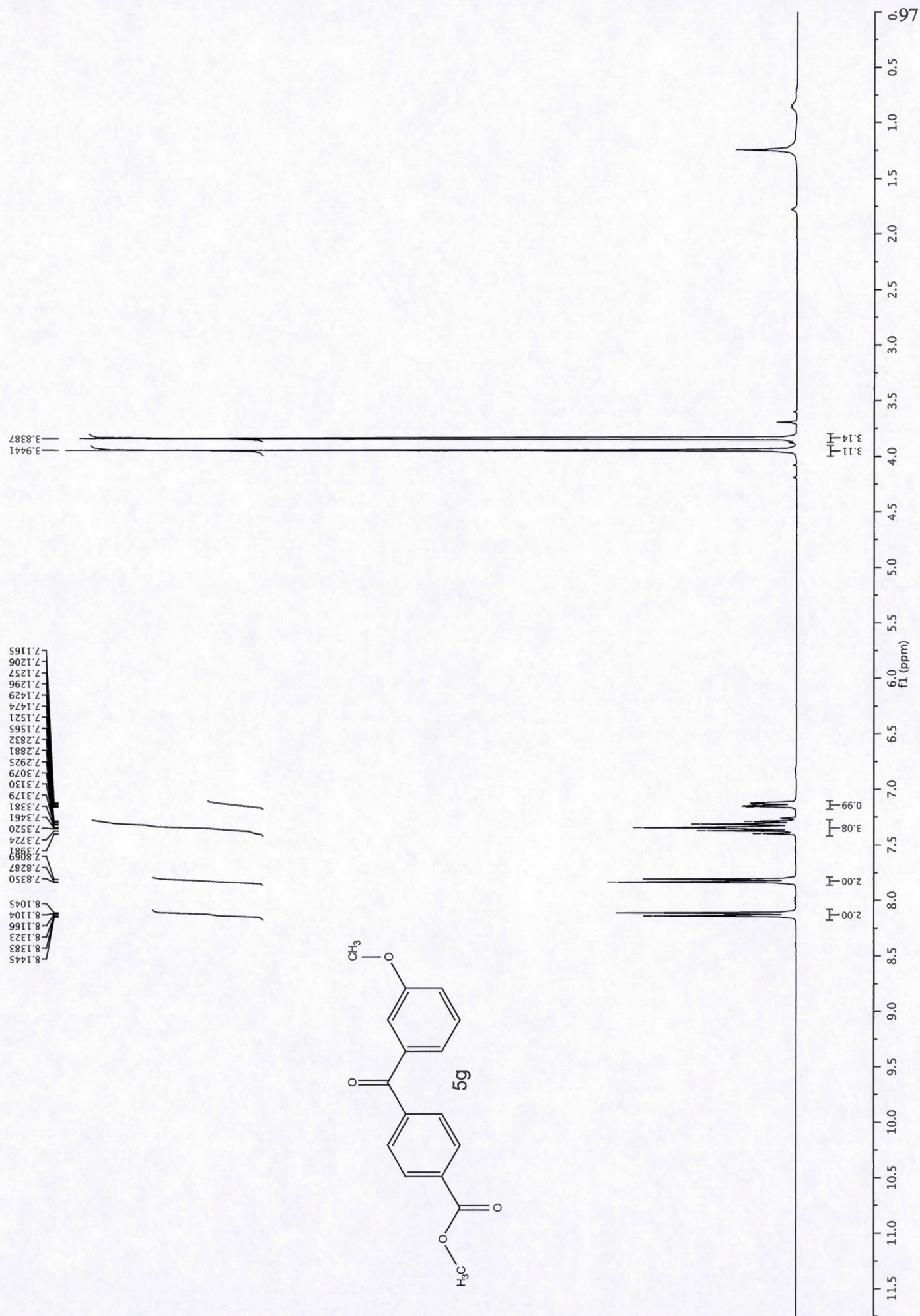




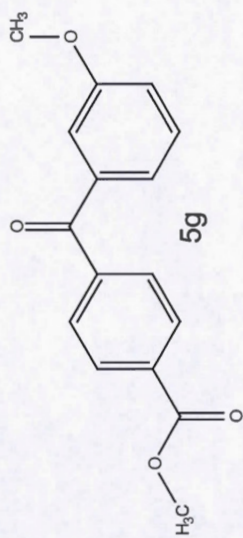
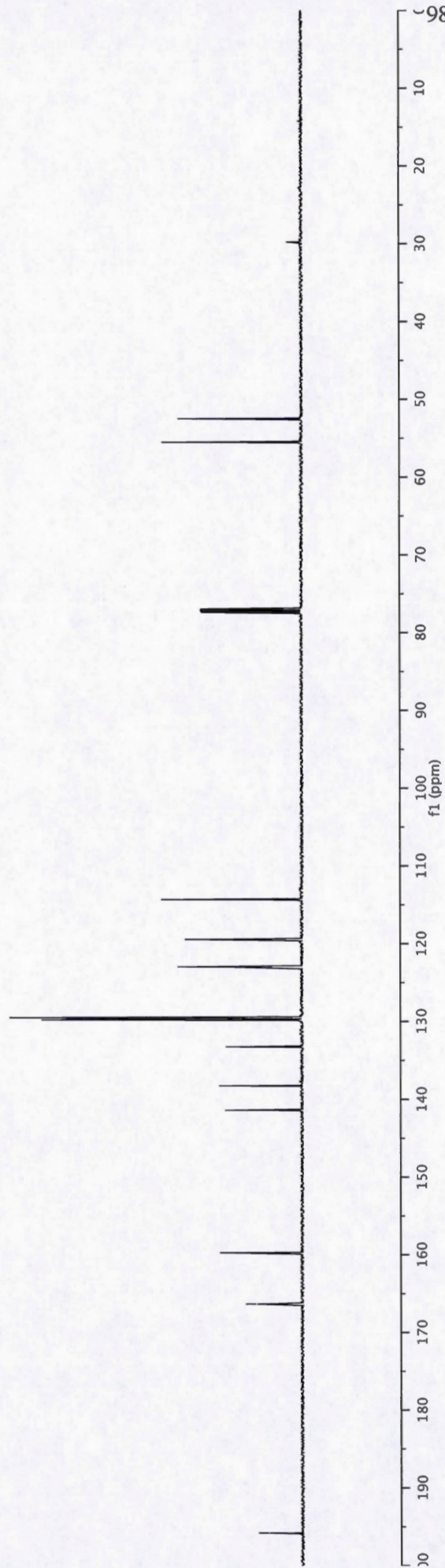












55.5336  
52.5140

114.3413

119.4591

122.9731

129.4559

129.5197

129.7967

133.2628

138.2711

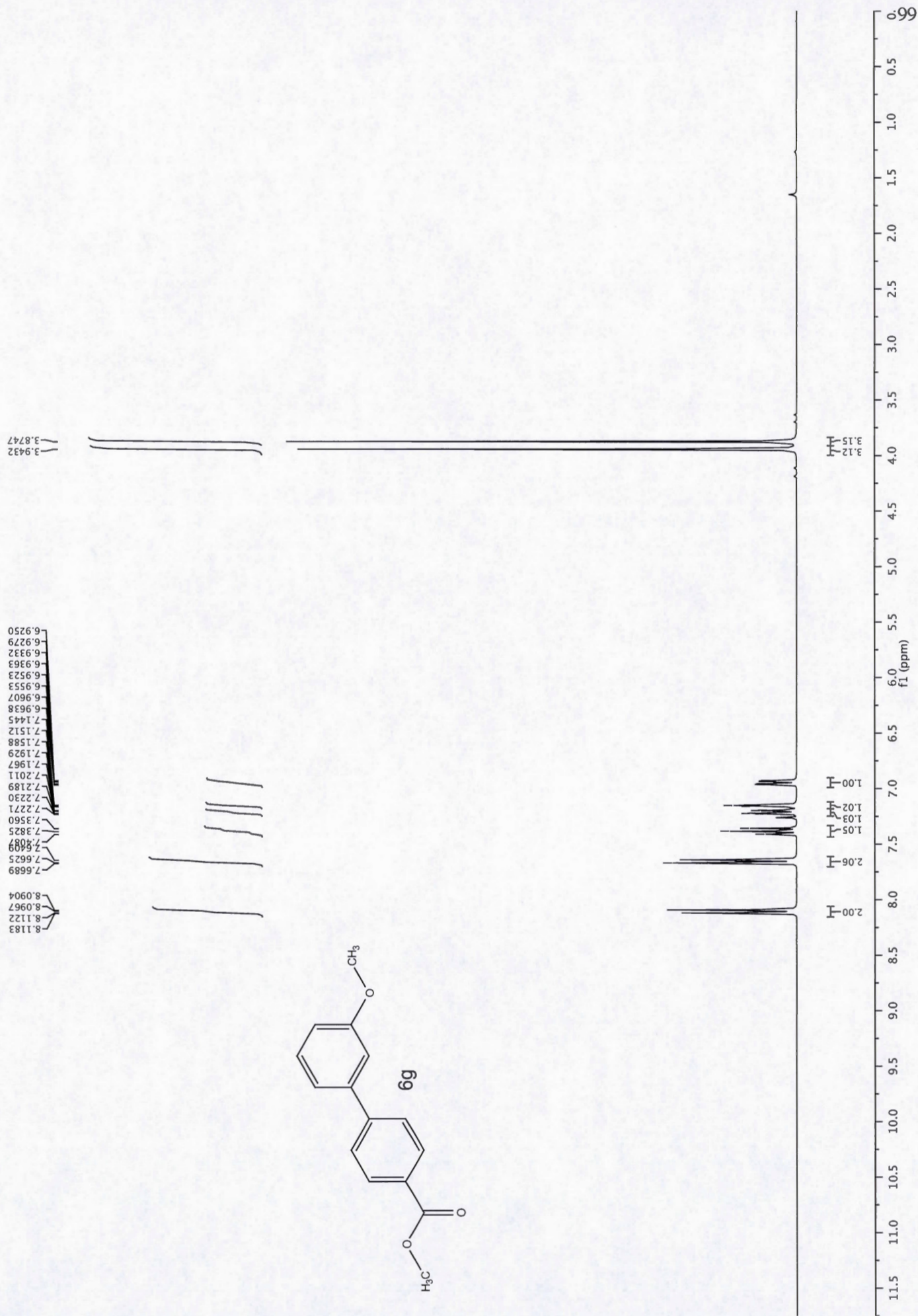
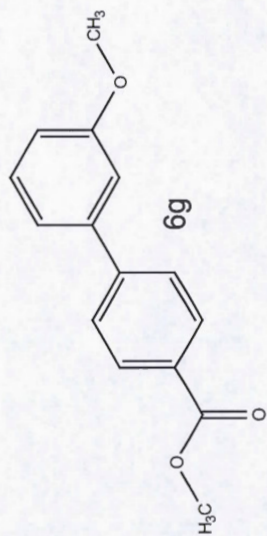
141.4065

159.7509

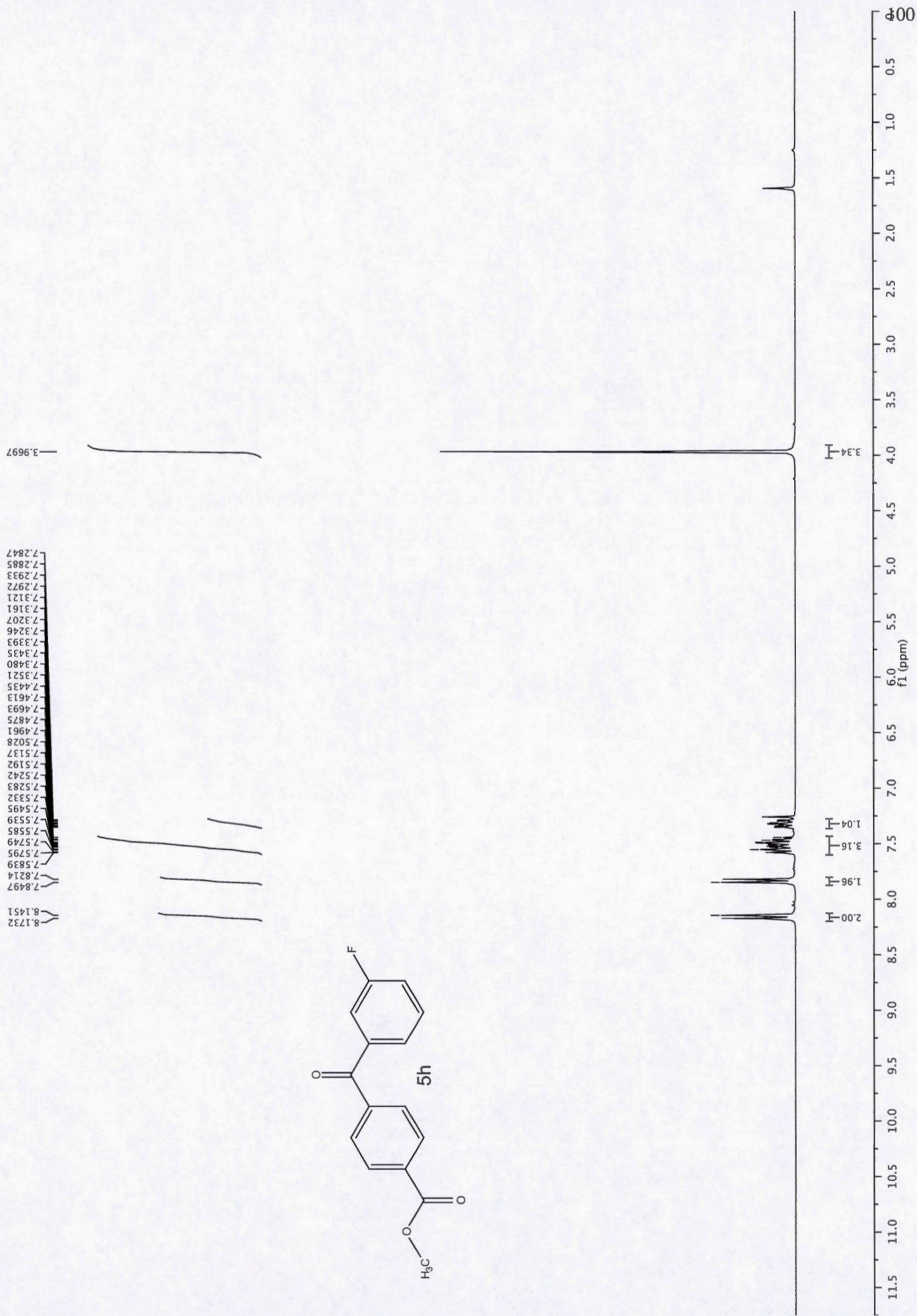
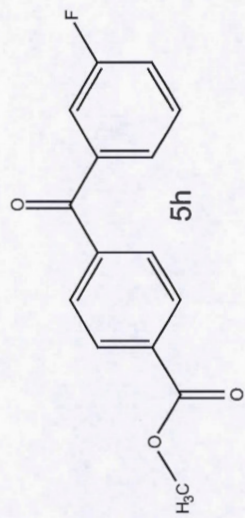
166.3368

195.8085





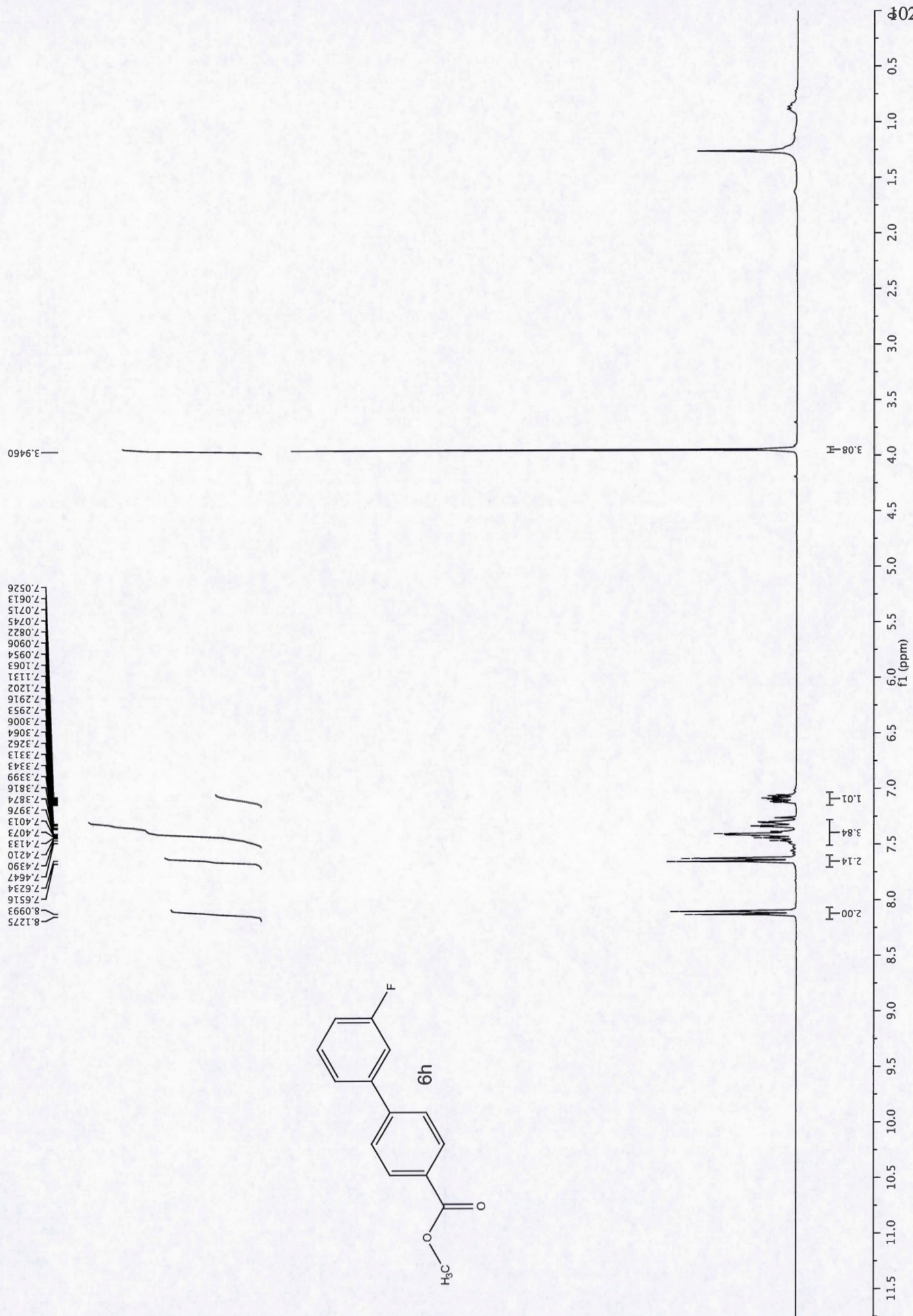




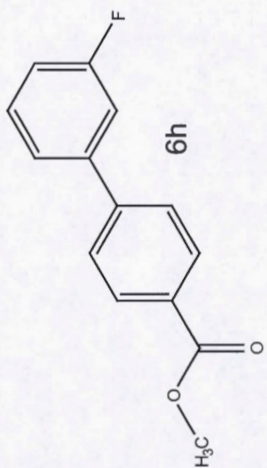












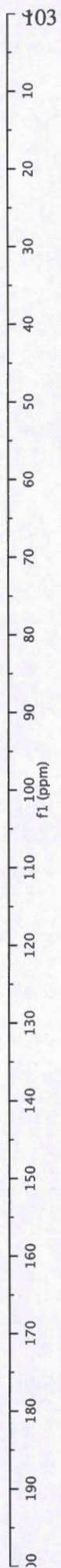
52.3348

114.2674  
114.4145  
115.0193  
115.1588

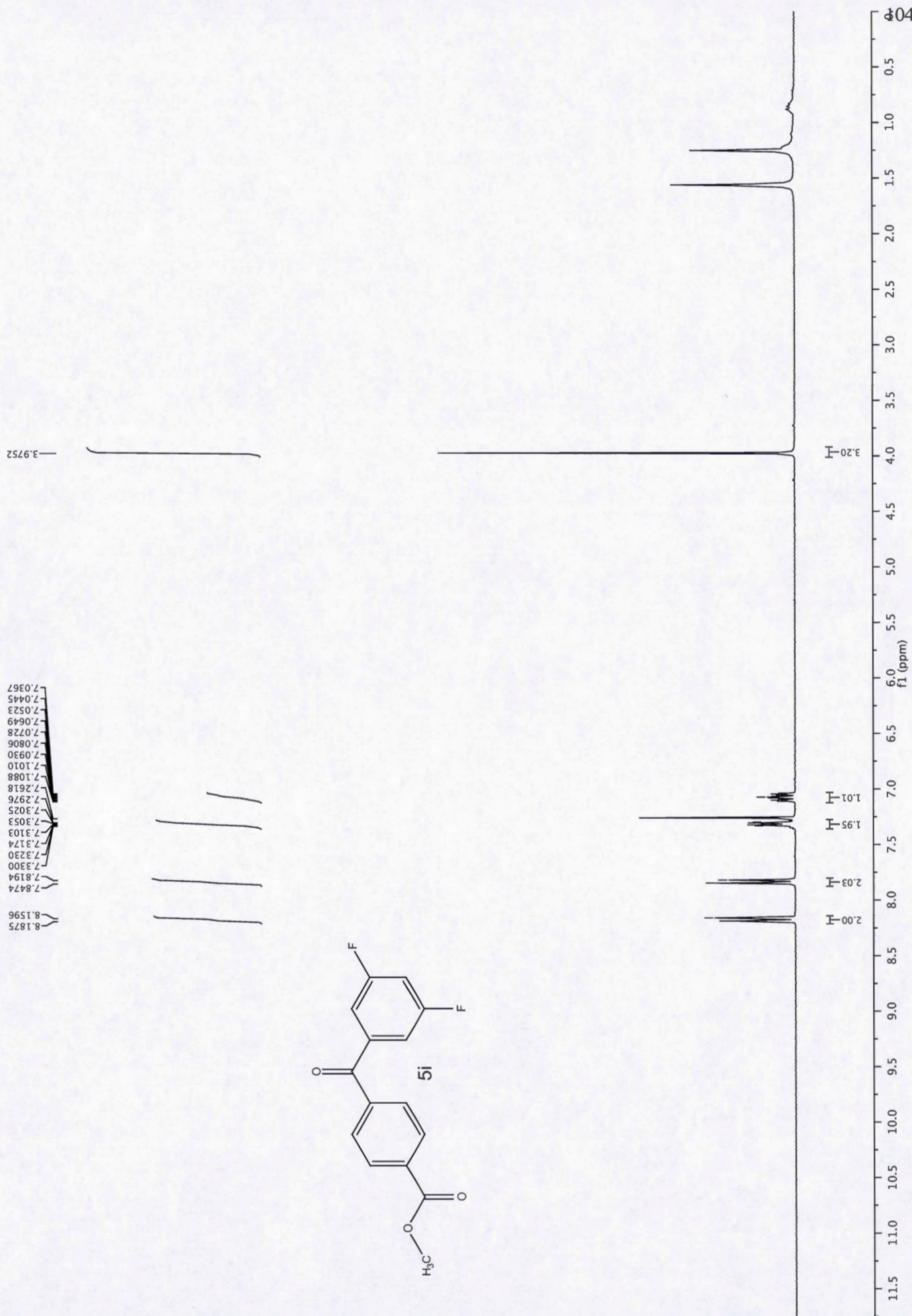
123.0545  
123.0729  
127.1837  
129.6068  
130.3318  
130.5483  
130.6037

142.3599  
142.4106  
144.4034  
144.3884

162.5125  
164.1441  
166.9656









105

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

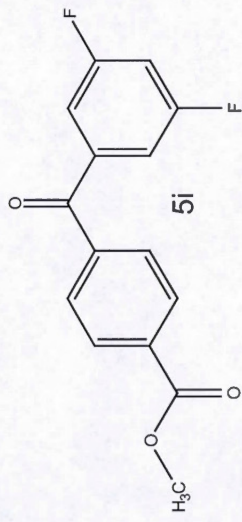
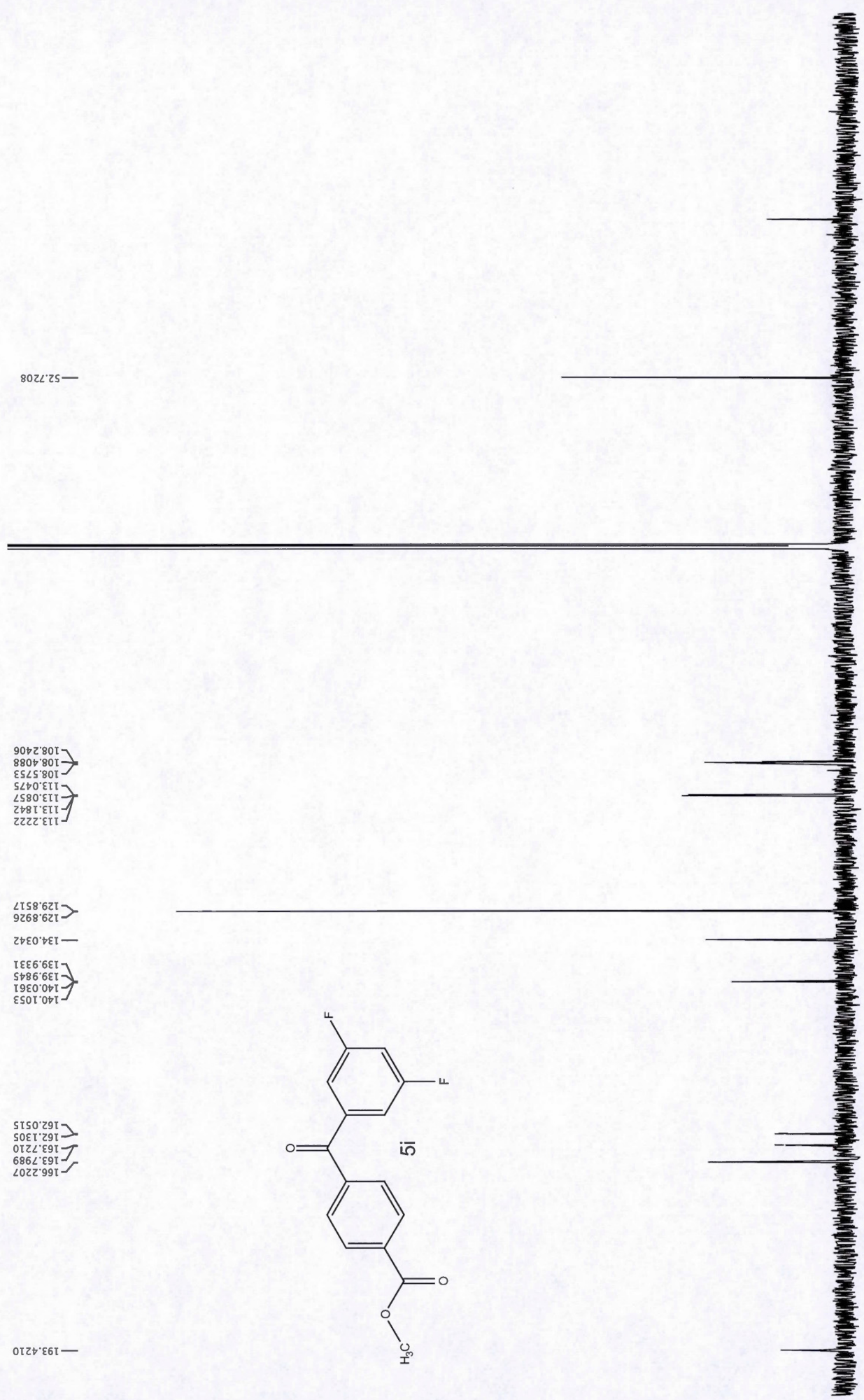
170

180

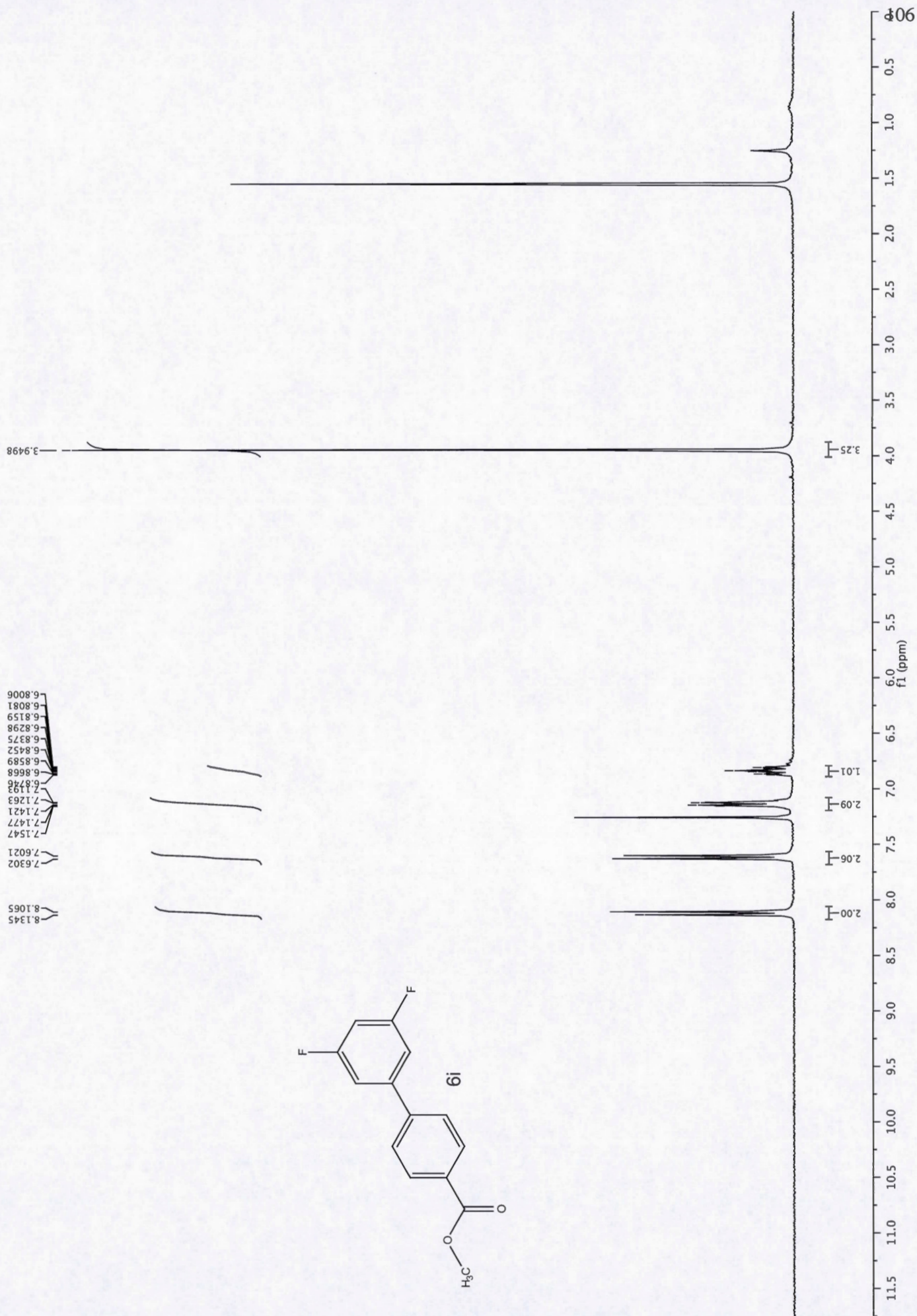
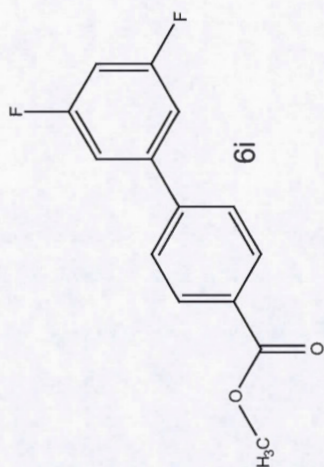
190

200

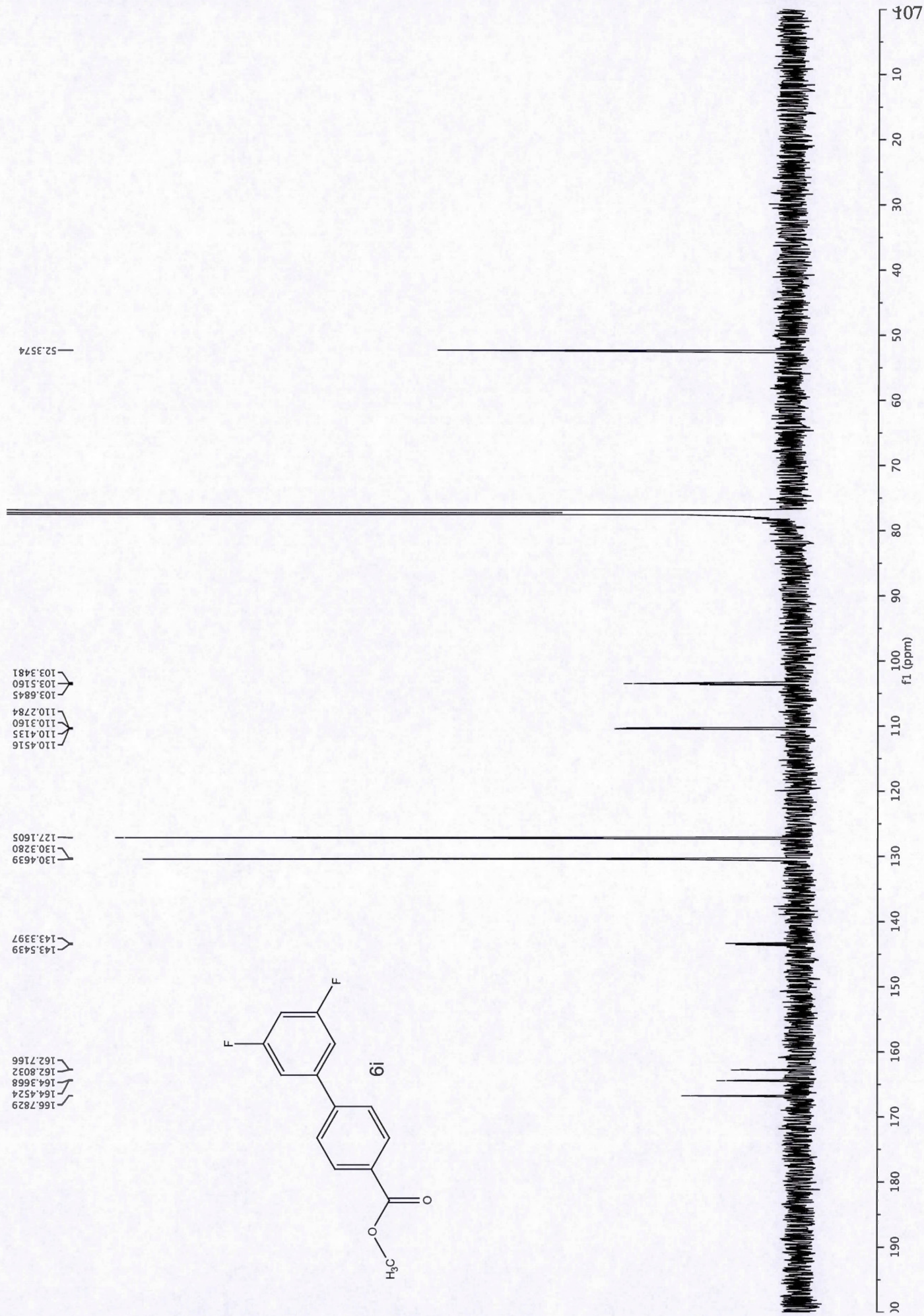
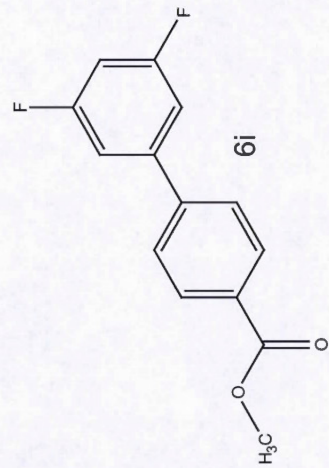
f1 (ppm)



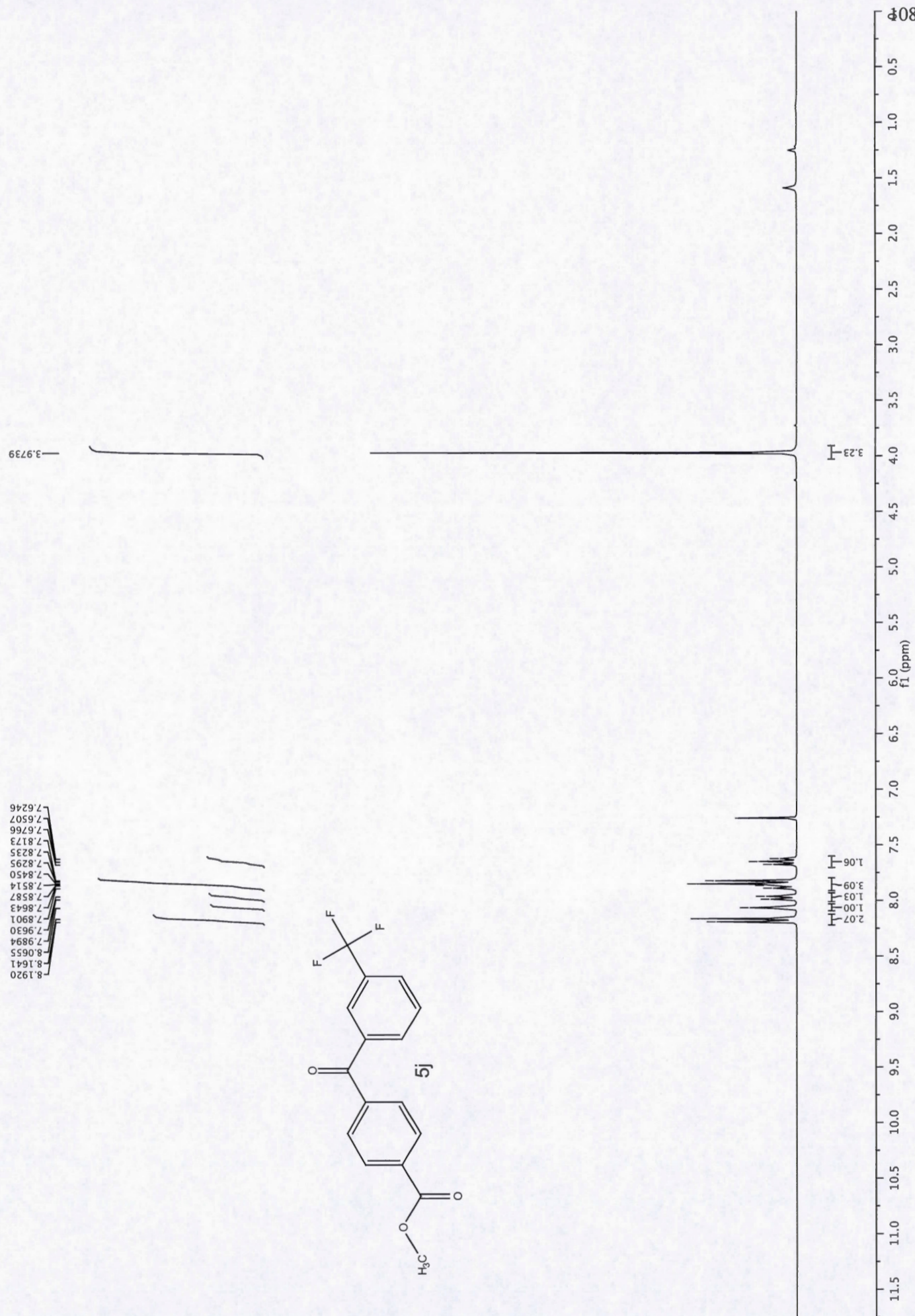




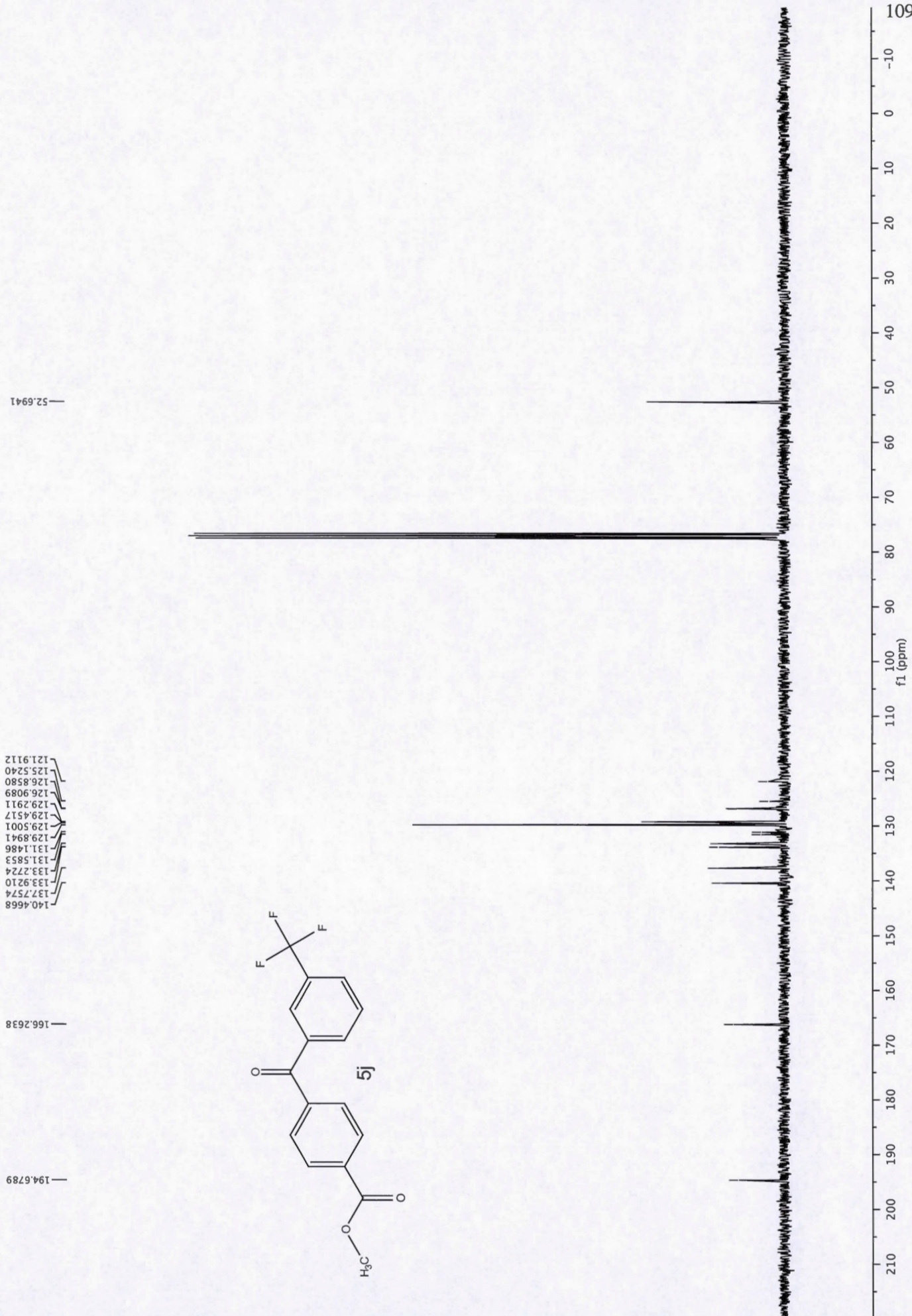




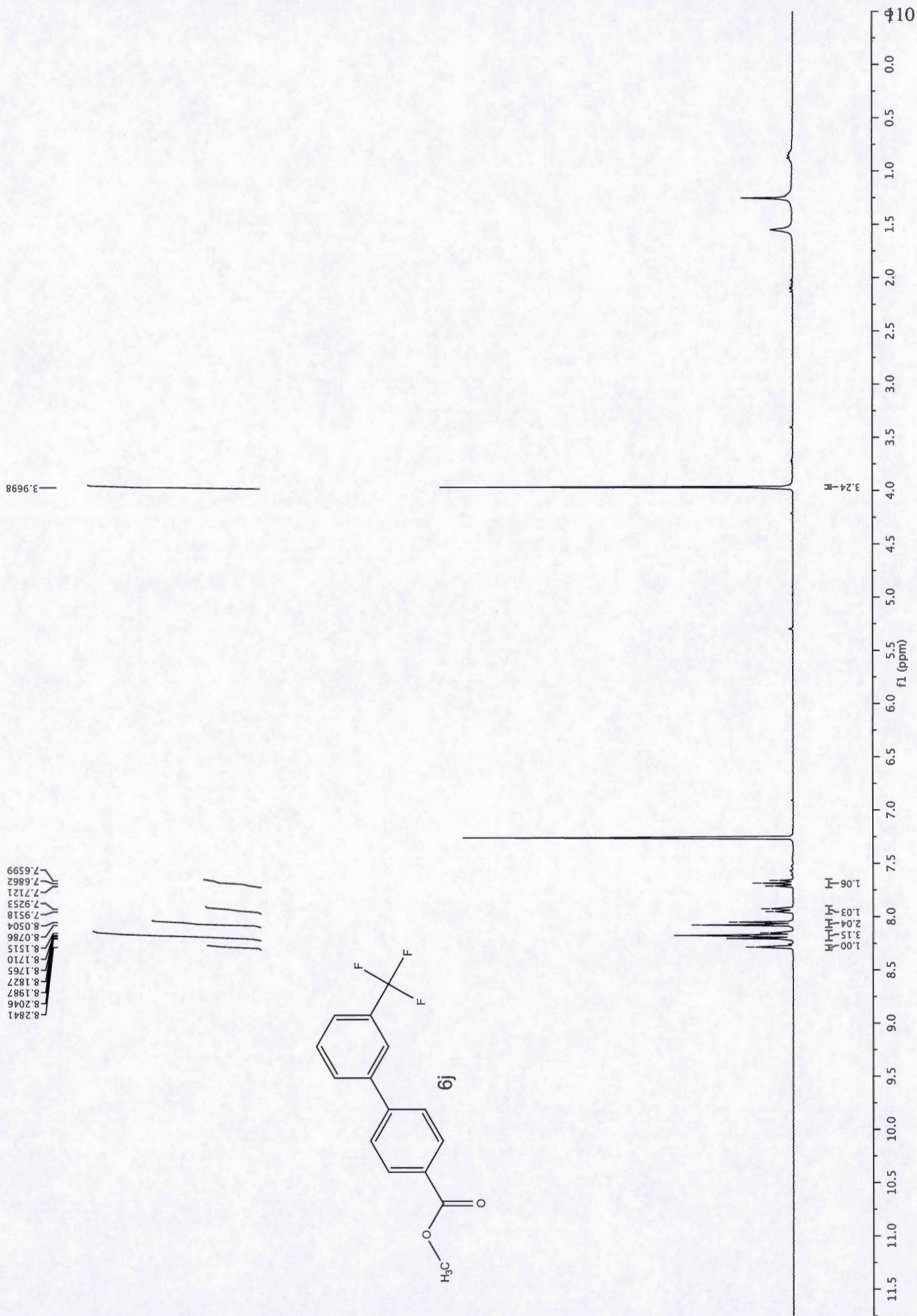
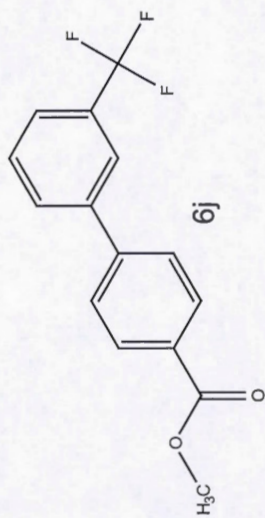




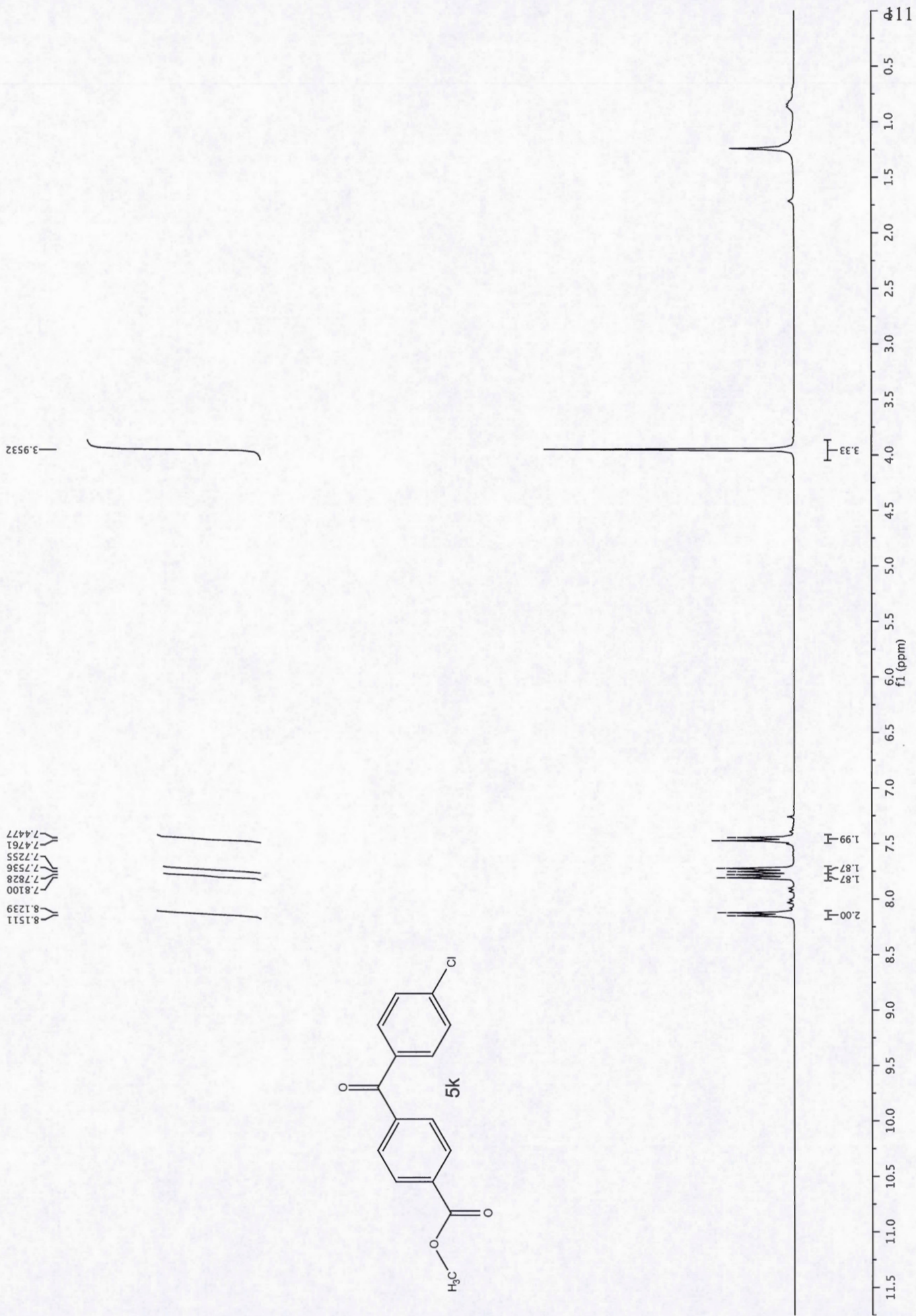
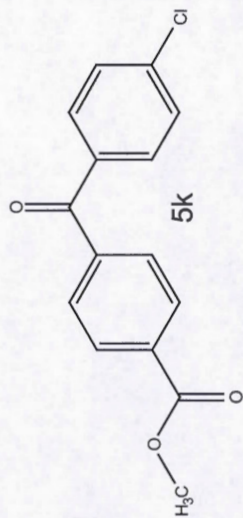




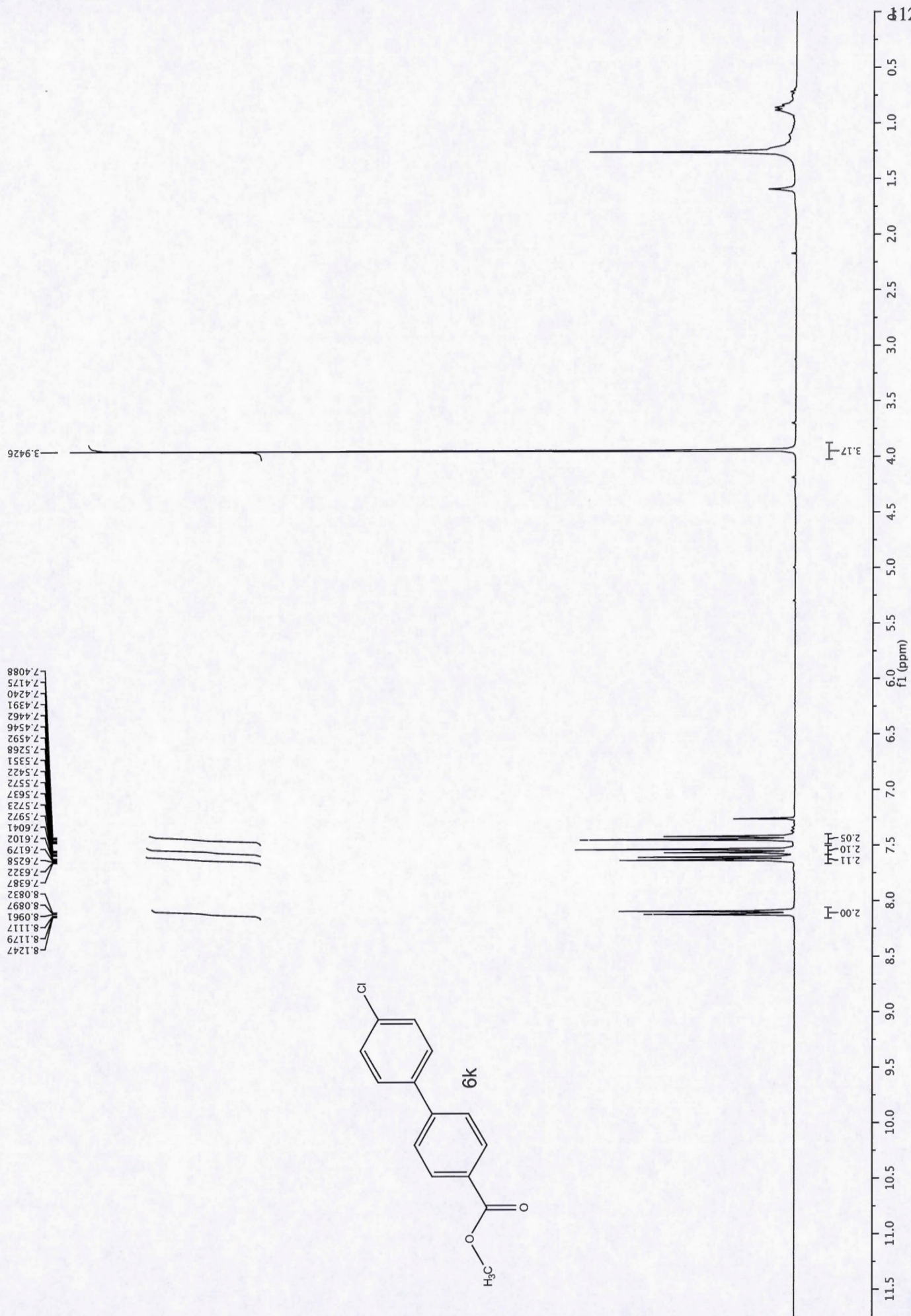




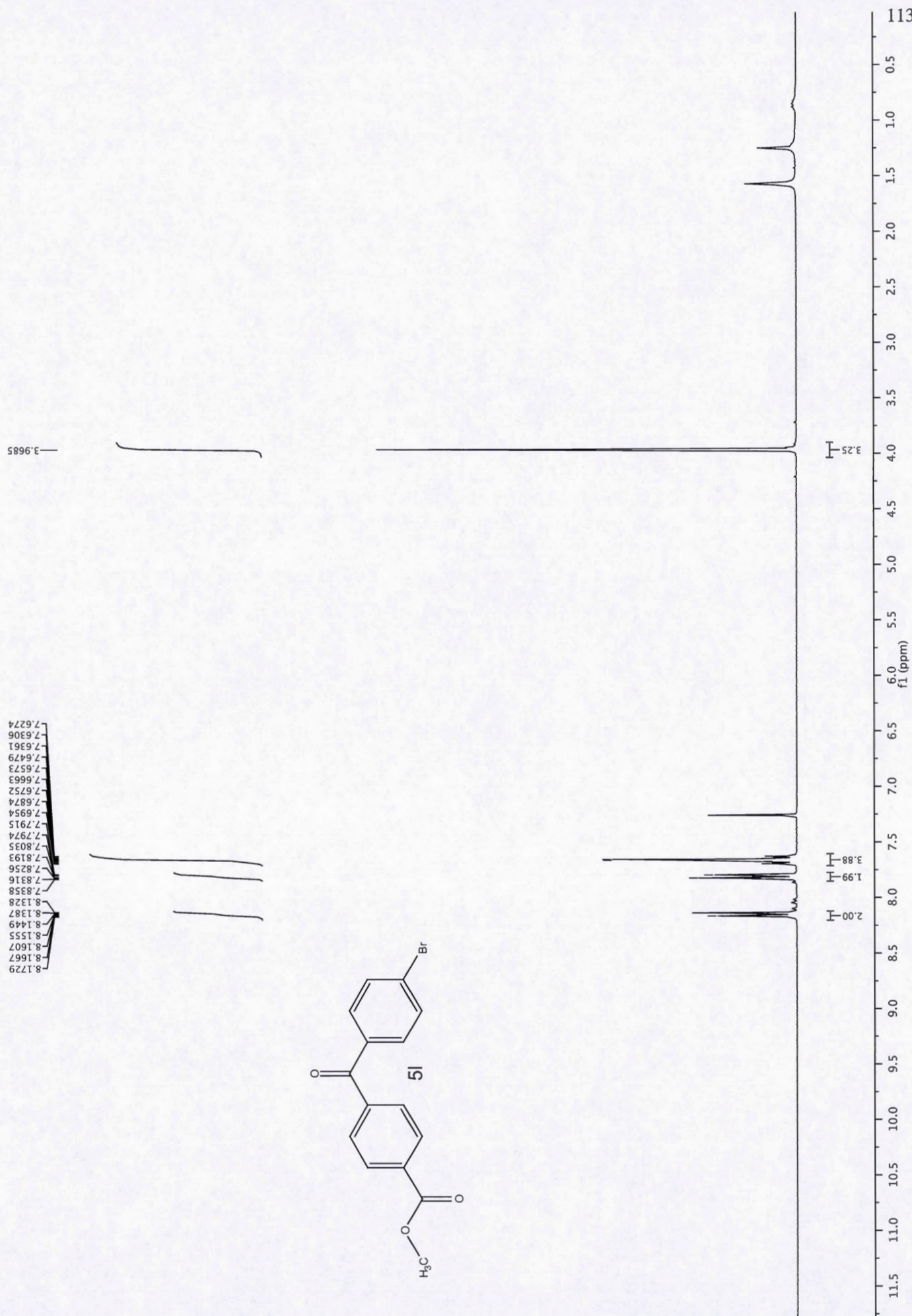












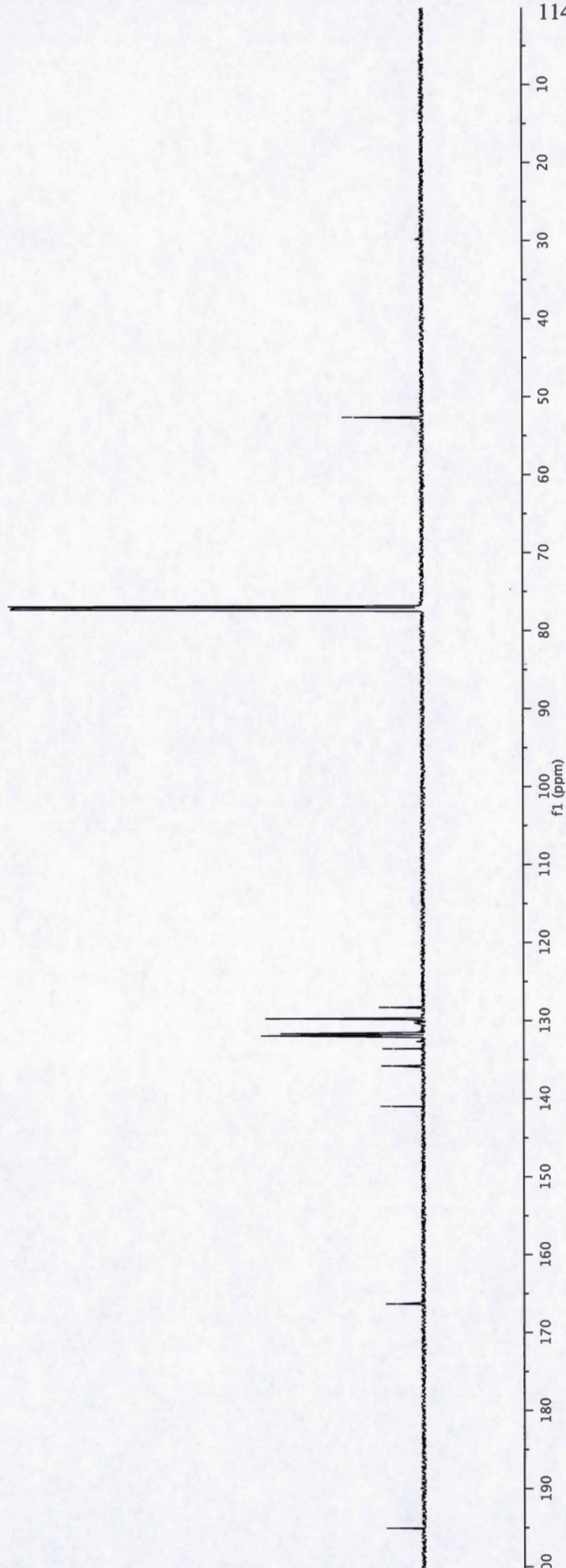
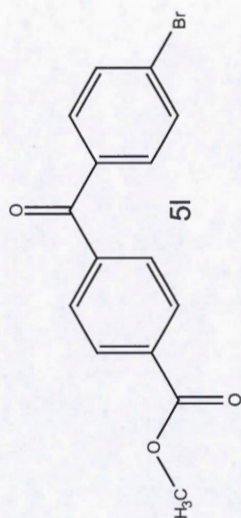


— 52.6602

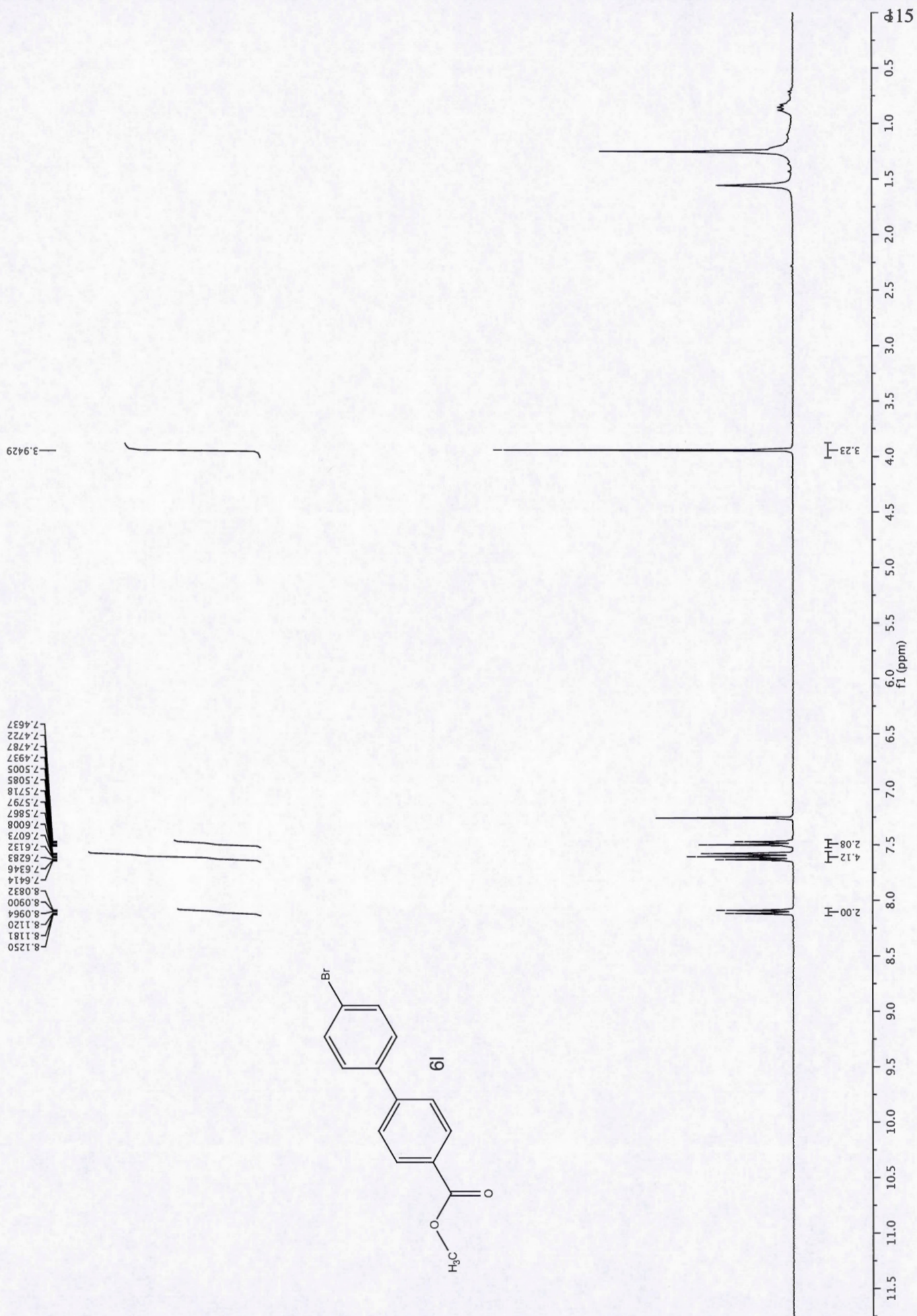
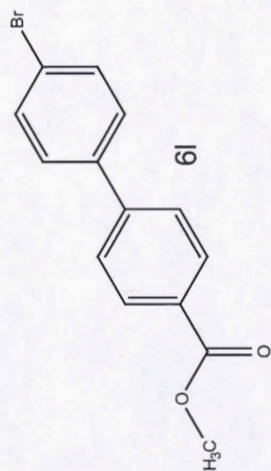
128.3105  
129.7576  
129.8088  
131.7011  
131.9716  
133.6106  
135.8075  
— 140.9783

— 166.3399

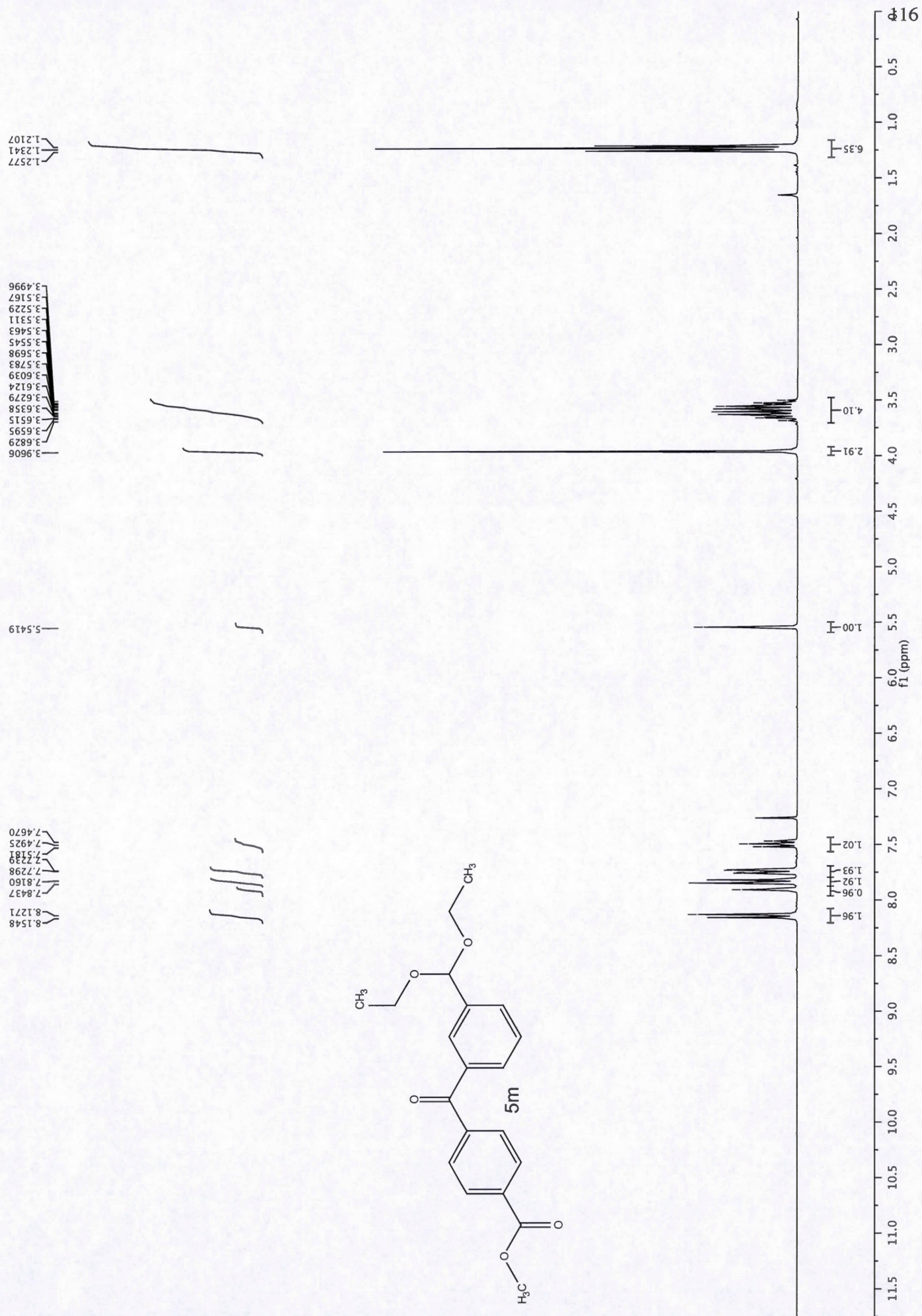
— 195.0851





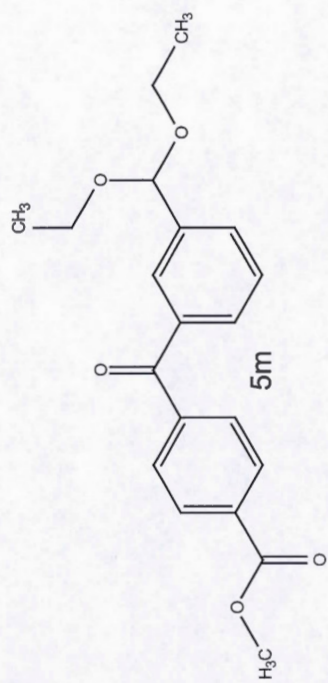
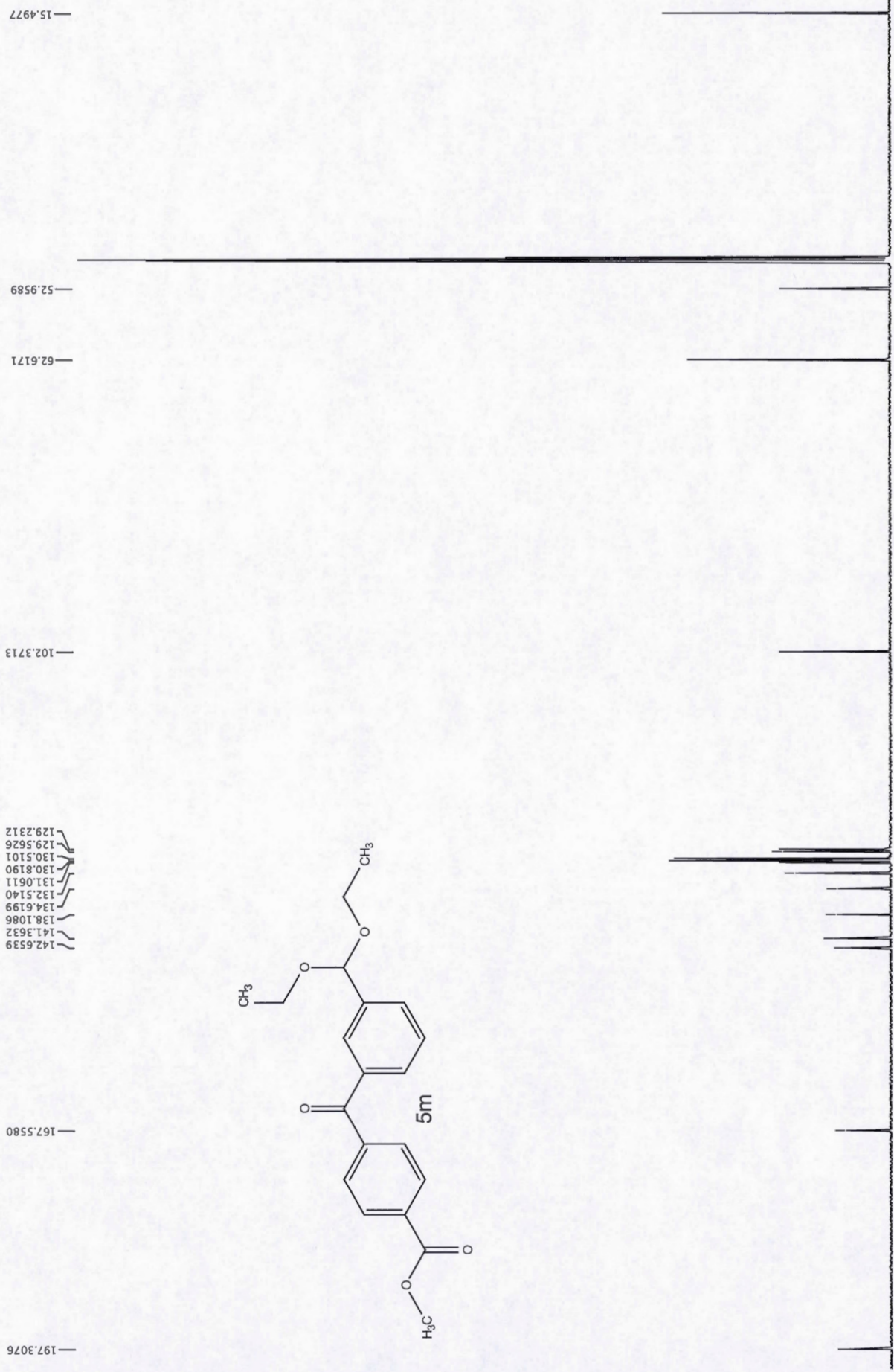




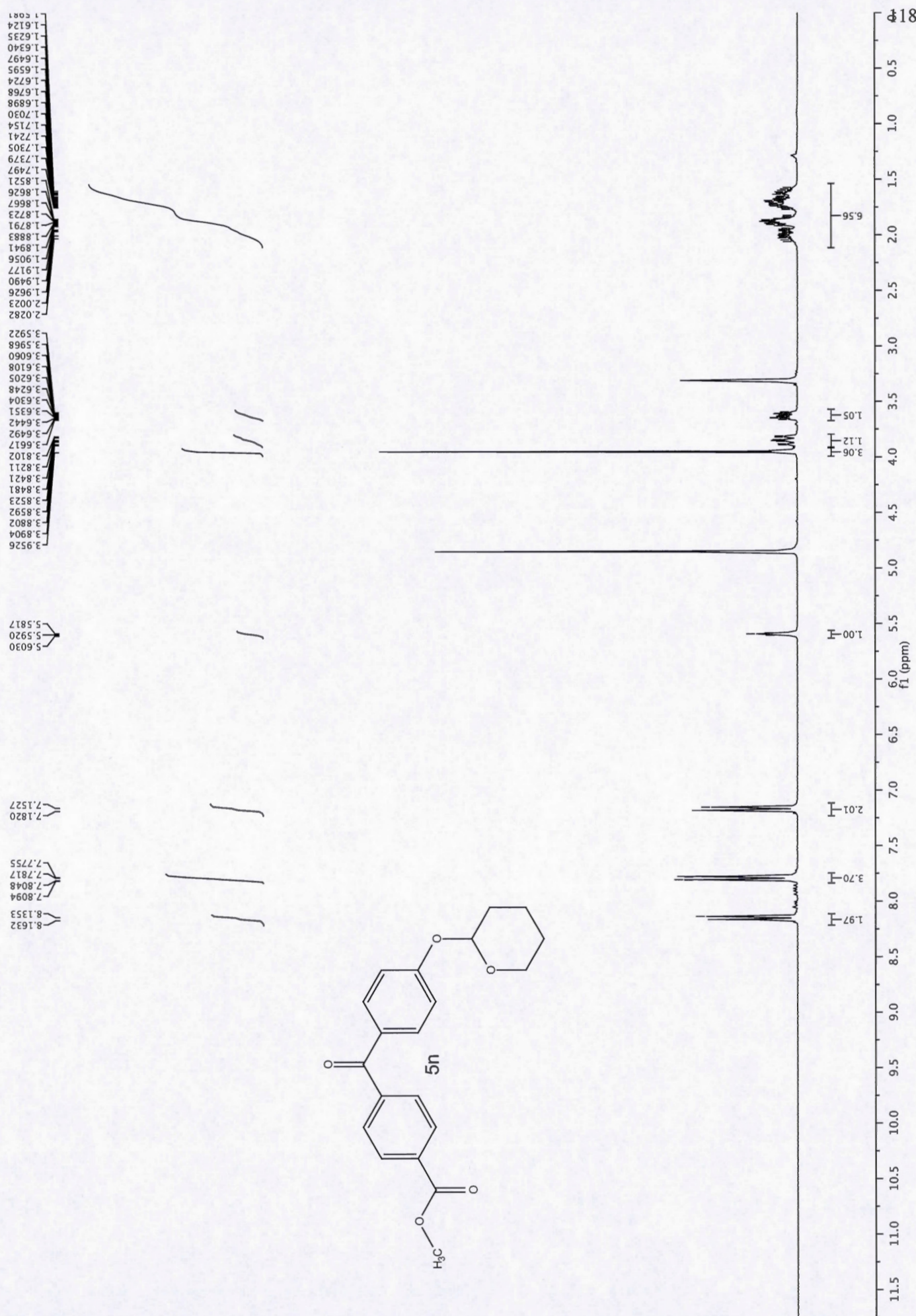




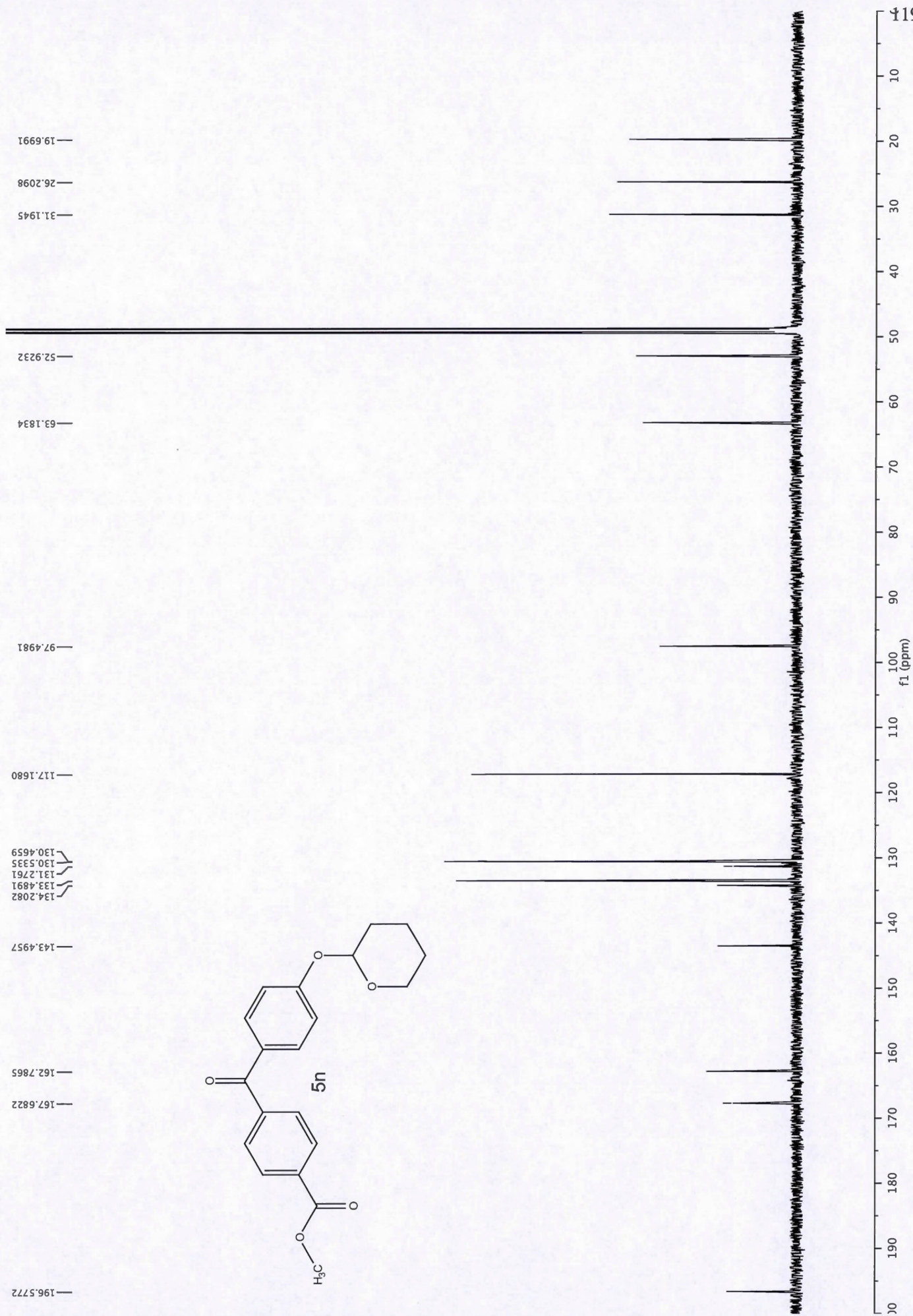
17  
f1 (ppm)



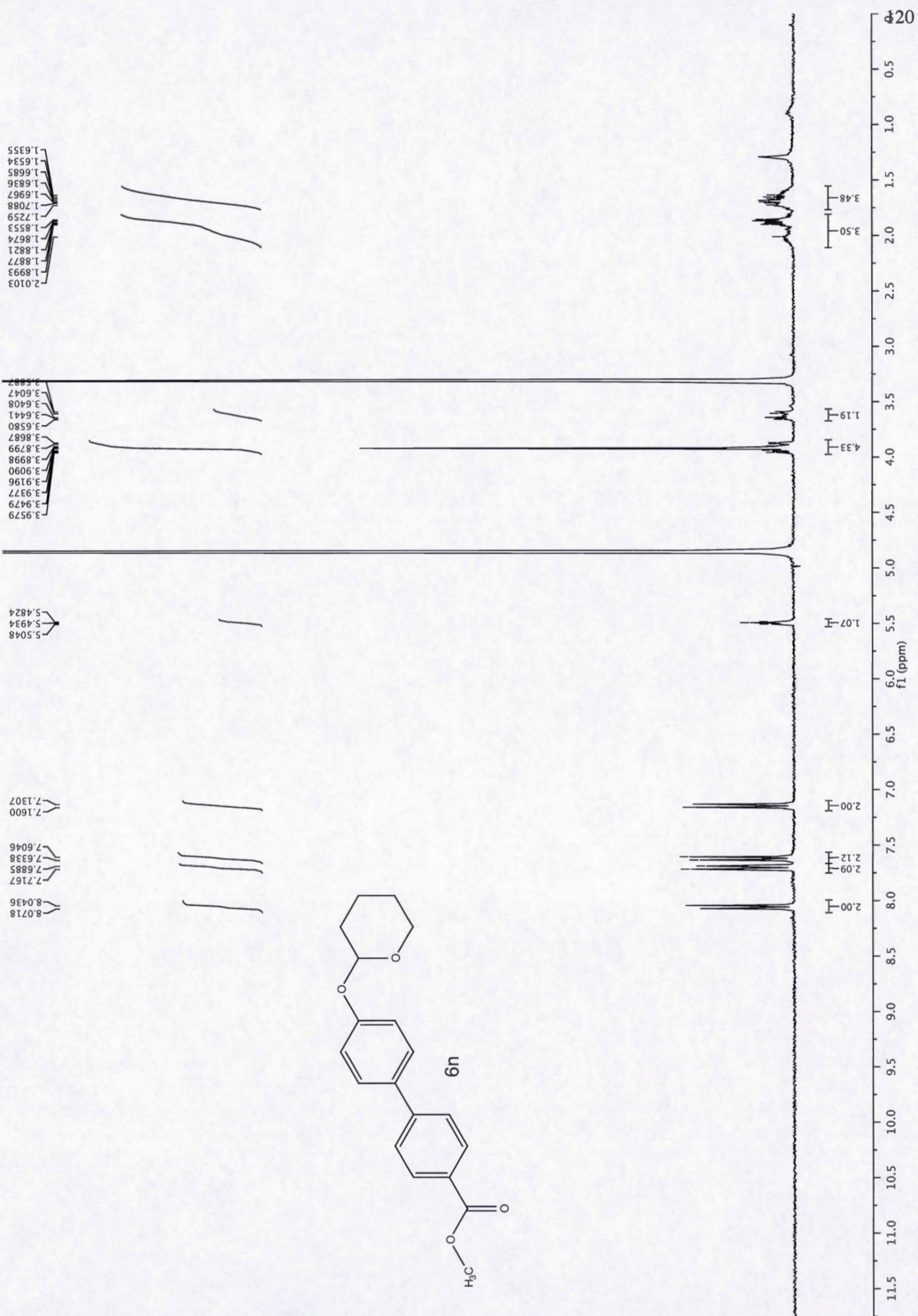




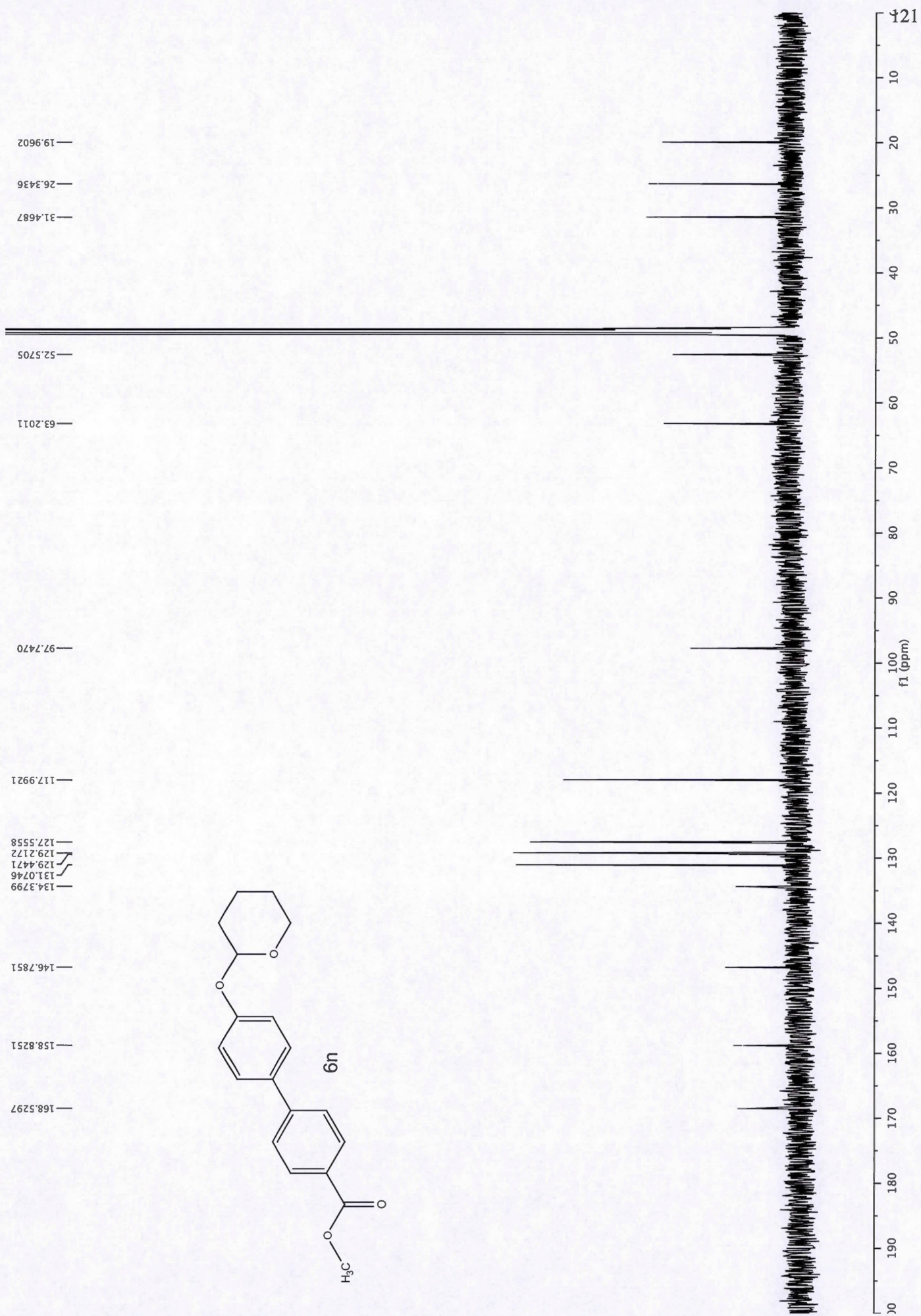




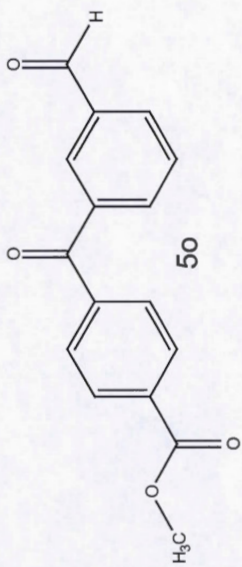
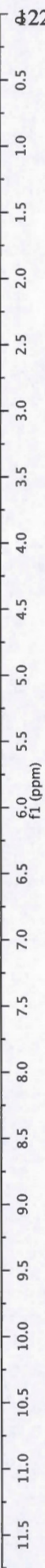










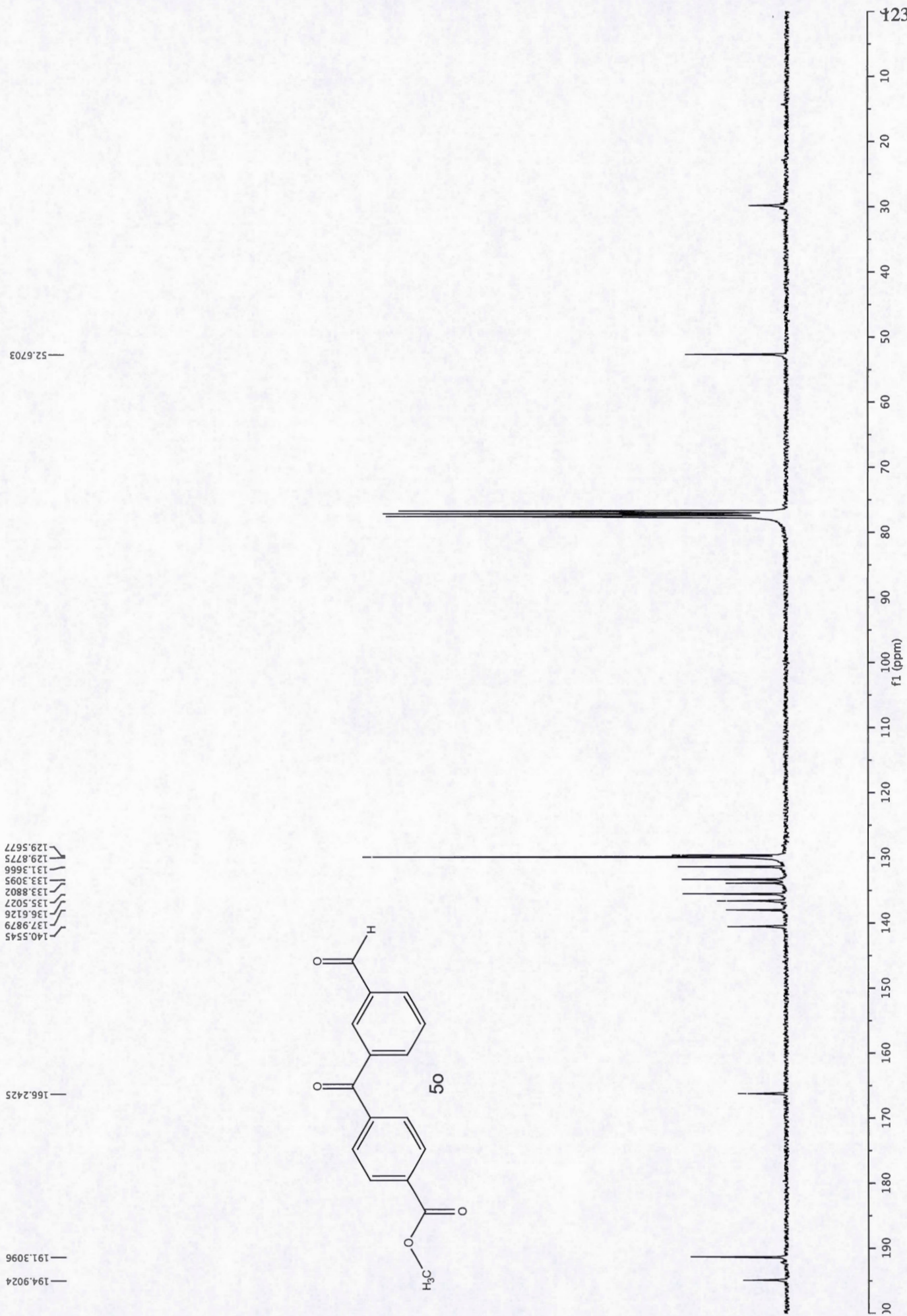


3.9721

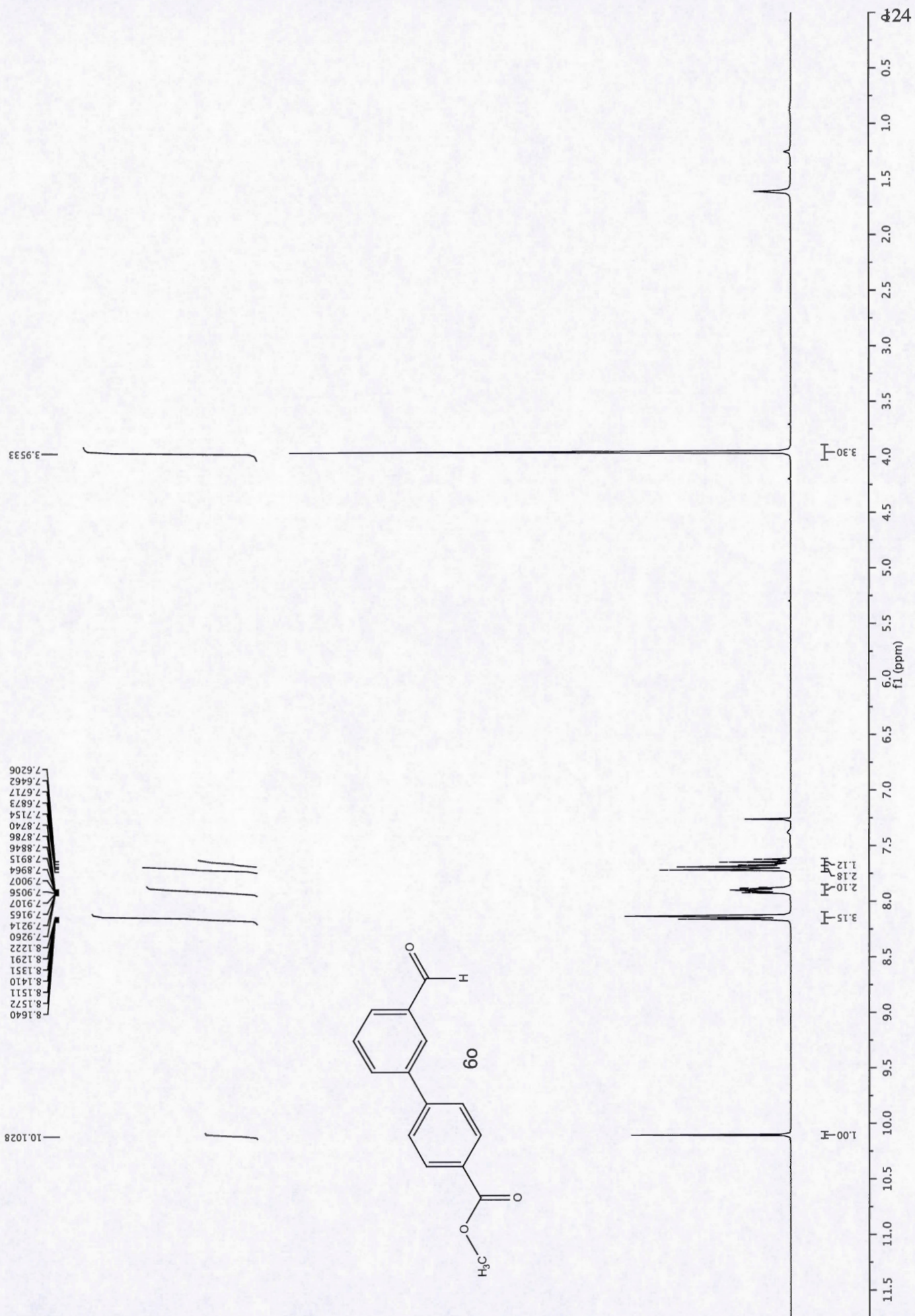
8.2703  
8.1954  
8.1892  
8.1831  
8.1679  
8.1615  
8.1535  
8.1480  
8.1325  
8.1276  
8.1229  
8.0976  
8.0925  
8.0874  
8.0719  
8.0669  
8.0618  
7.8596  
7.8319  
7.7259  
7.7003  
7.6747

10.0892

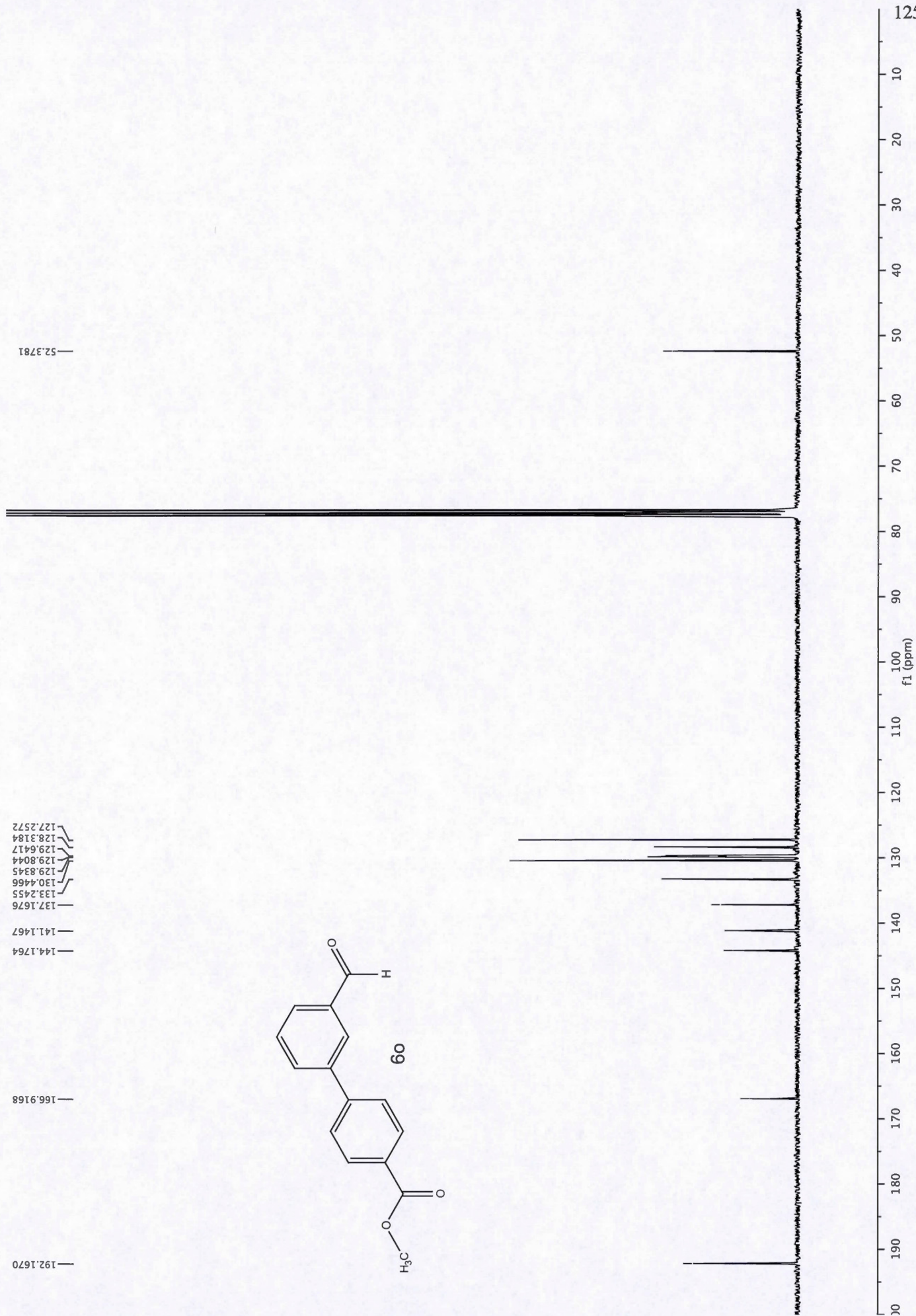




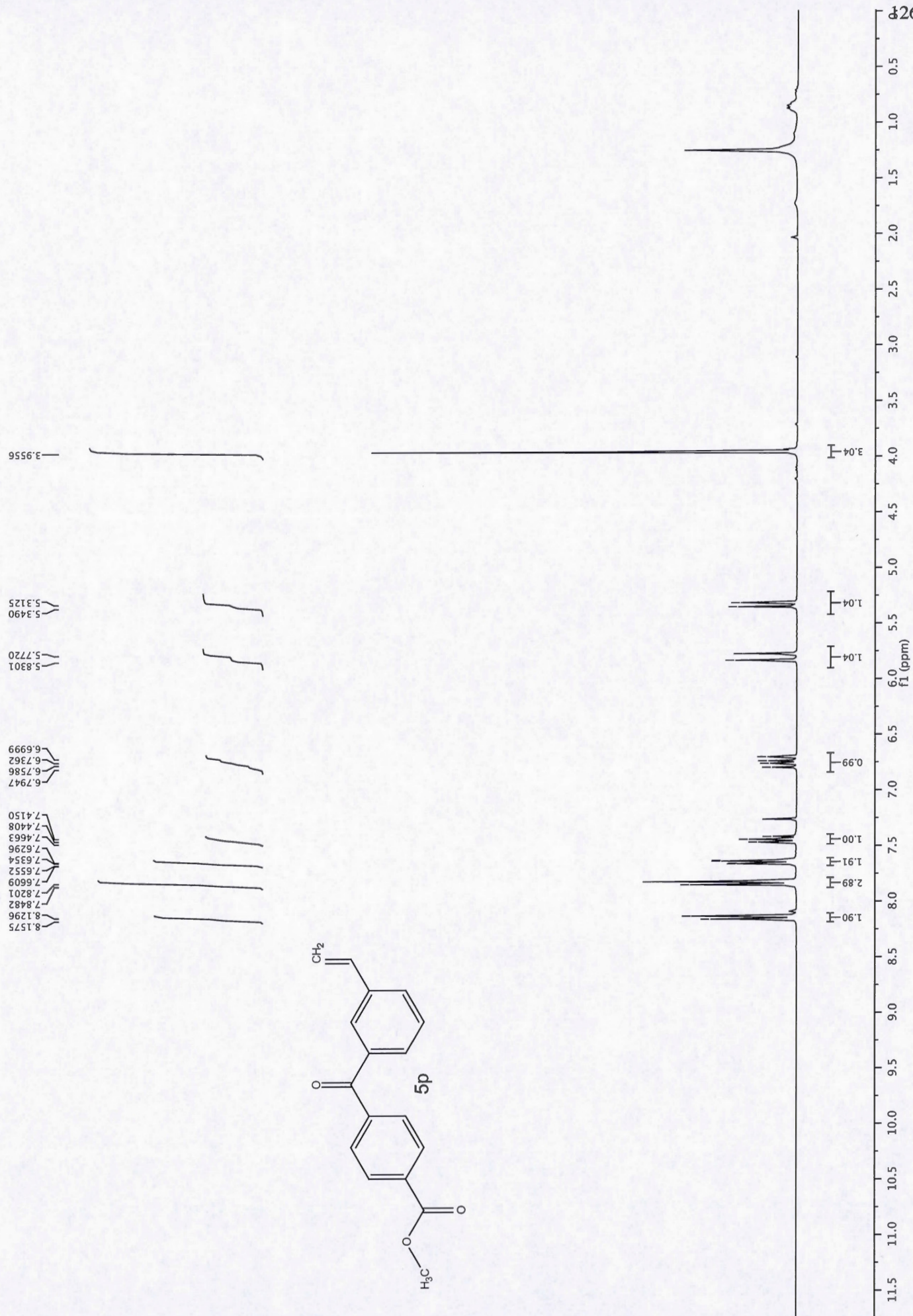






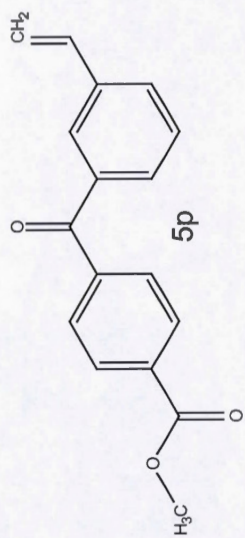








127  
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200  
f1 (ppm)



52.4933

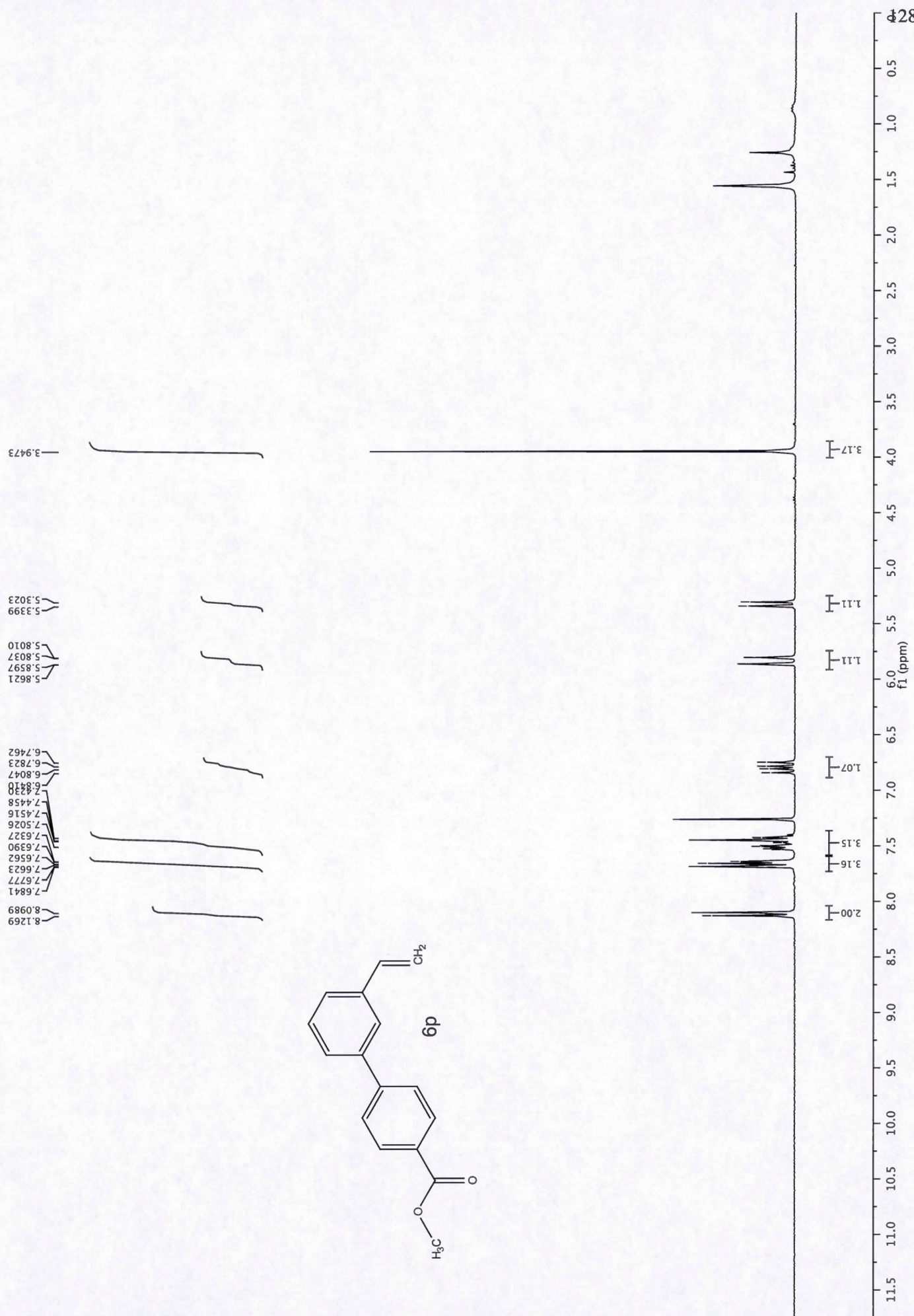
115.6134

127.8183  
128.7187  
129.4460  
129.6251  
129.8221  
130.4922  
133.4607  
135.9682  
137.5006  
138.1911  
141.4250

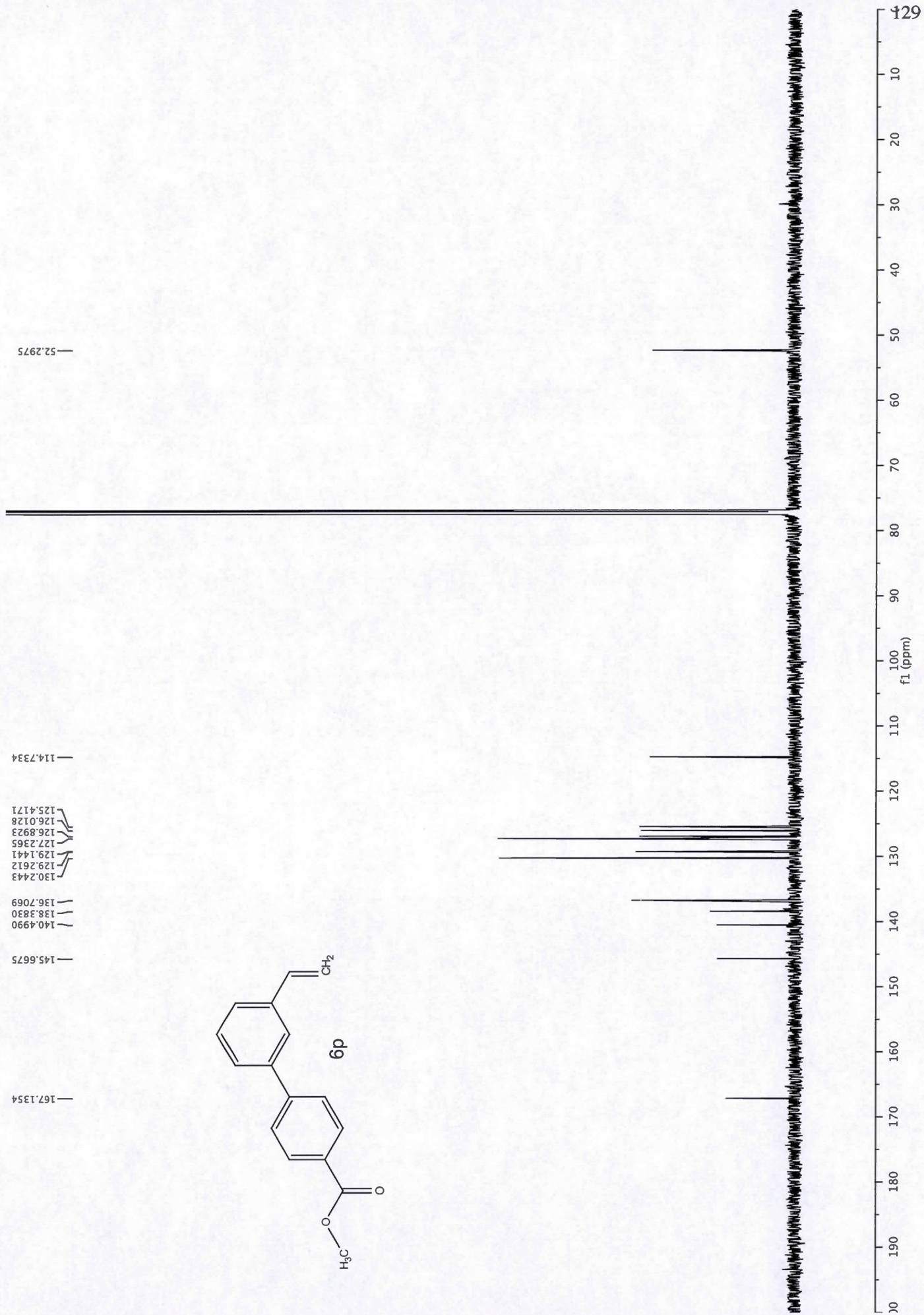
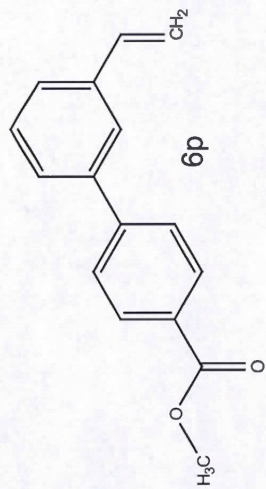
166.3554

195.9047

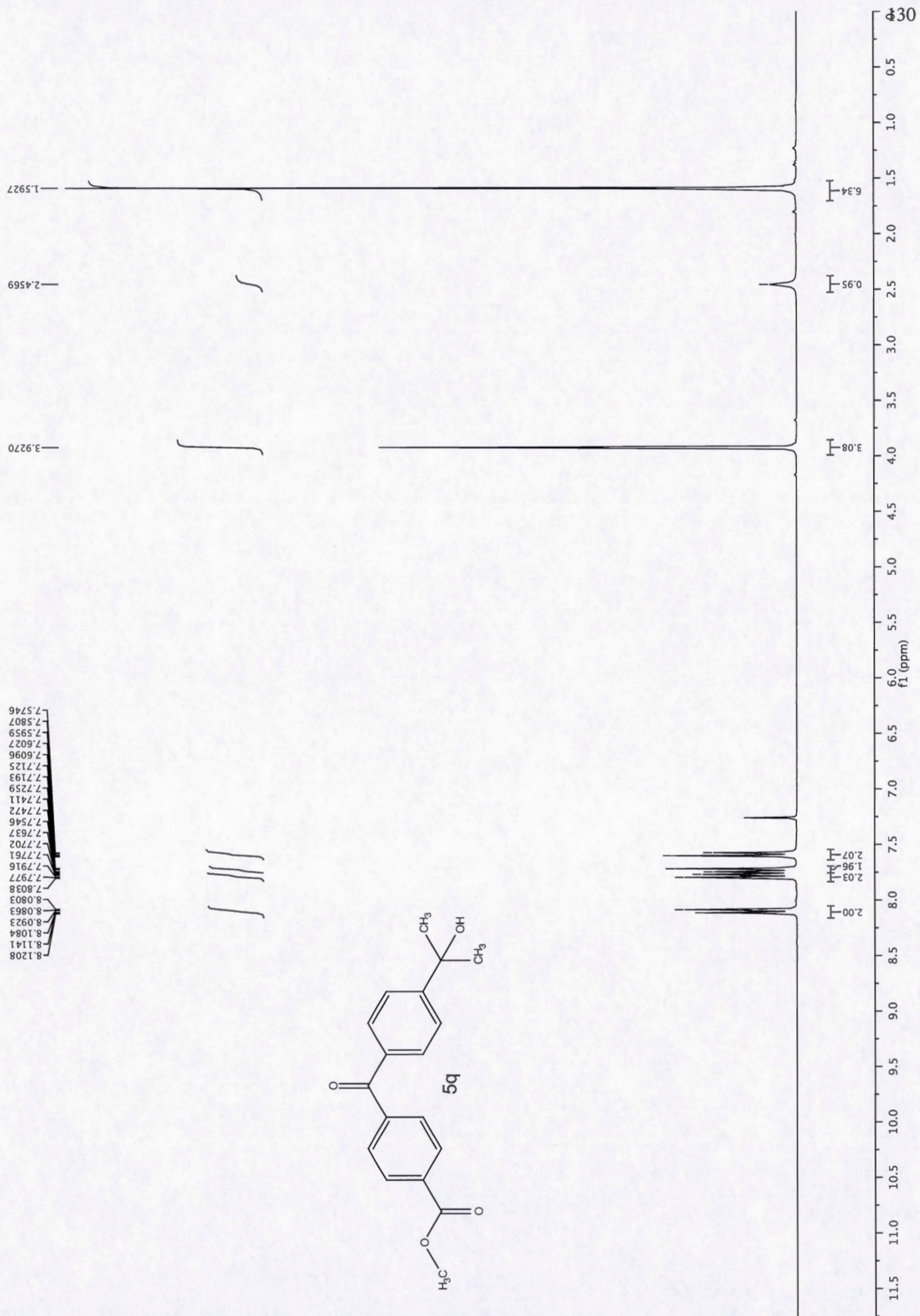














131

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200

f1 (ppm)

195.7751

166.4019

154.6560

141.5042

135.2370

133.1591

130.2759

129.7618

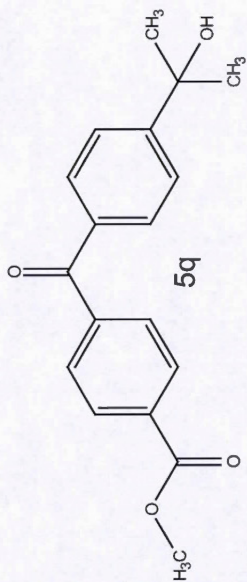
129.5469

124.6997

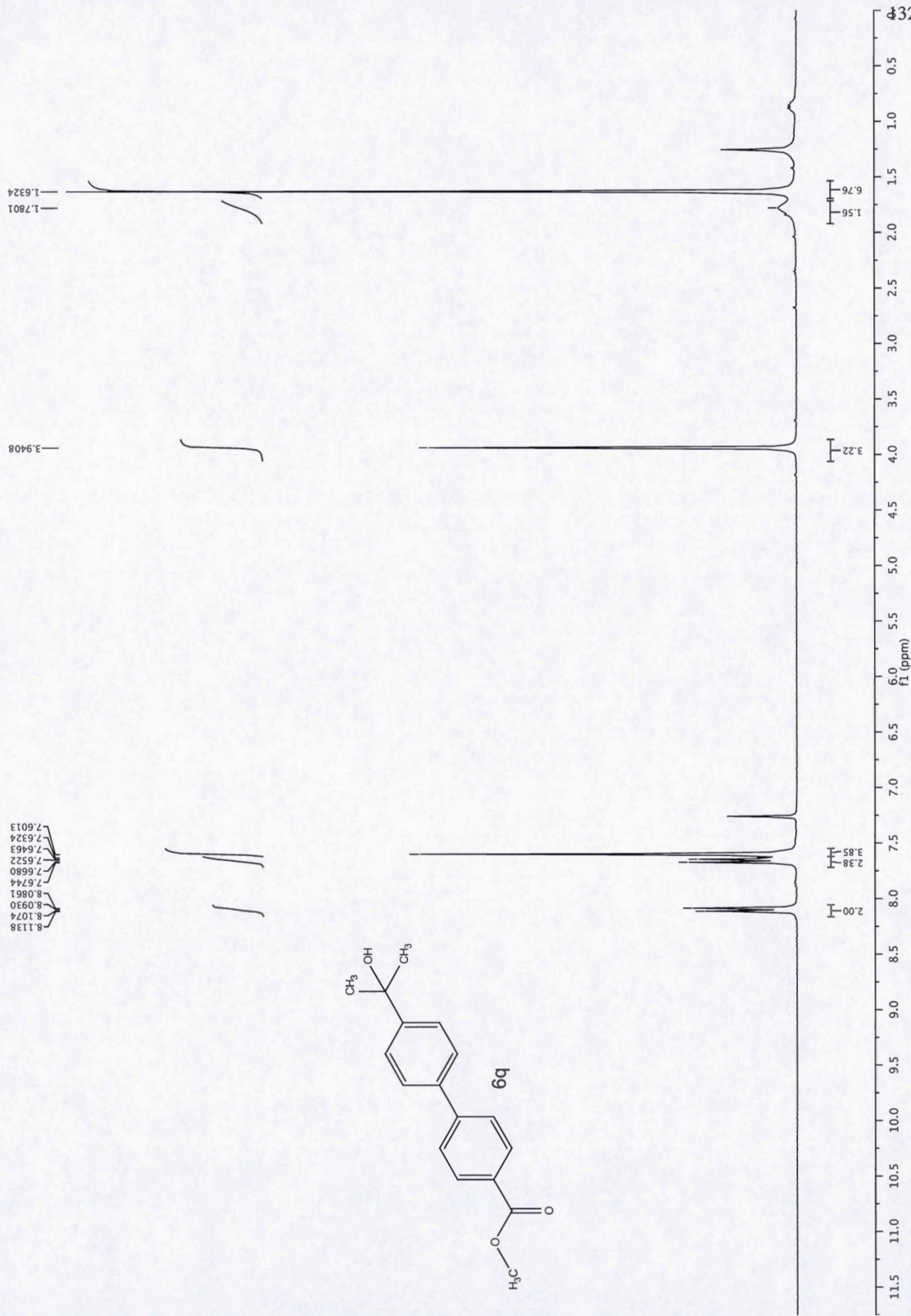
72.5346

52.5354

31.7508









— 31.9324

— 52.2744

— 72.6013

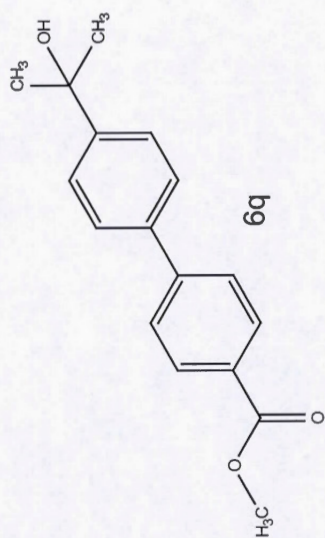
— 125.1971  
— 127.0638  
— 127.2535  
— 128.9714  
— 130.2478

— 138.4998

— 145.3884

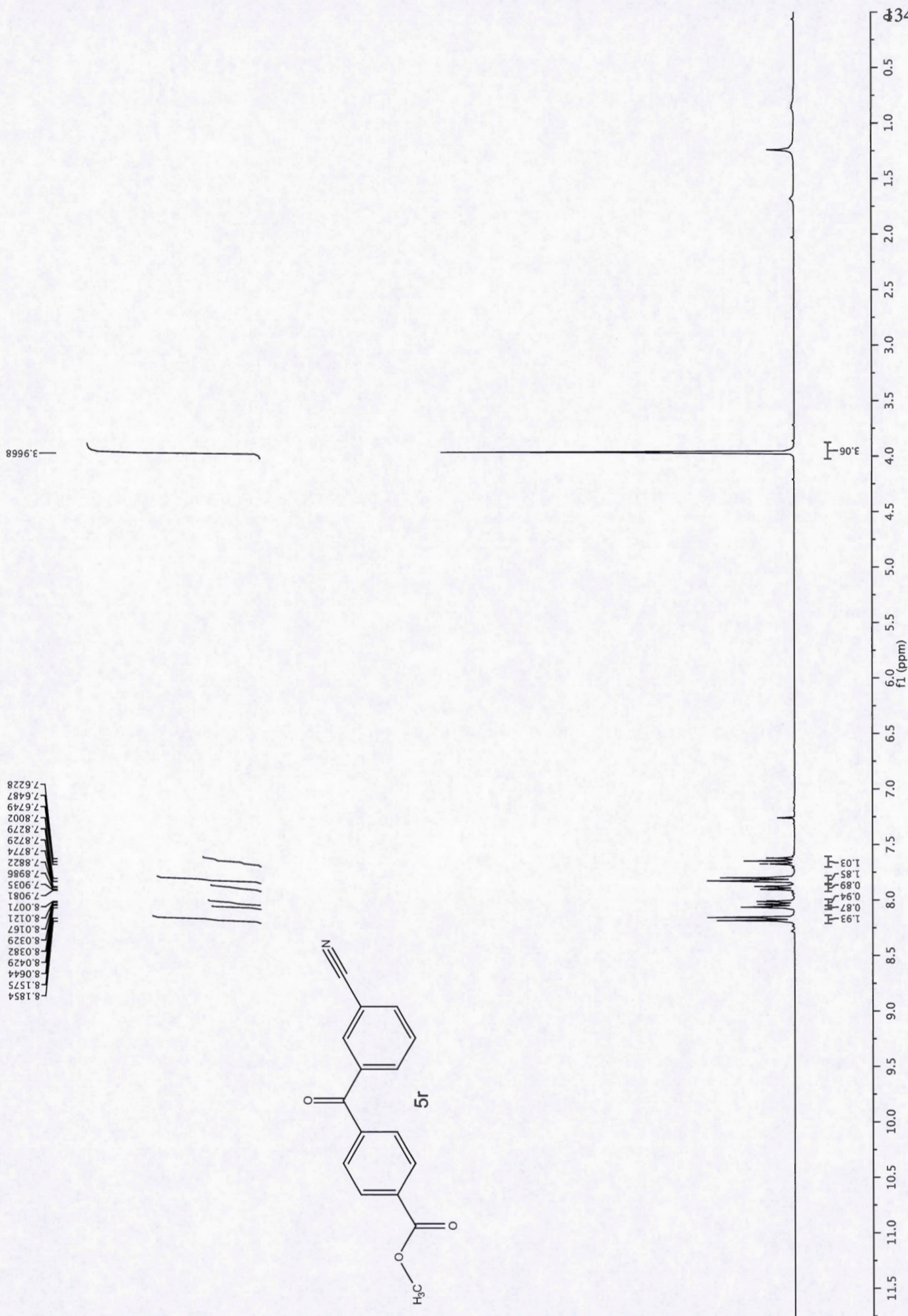
— 149.3136

— 167.1562



f1 (ppm)

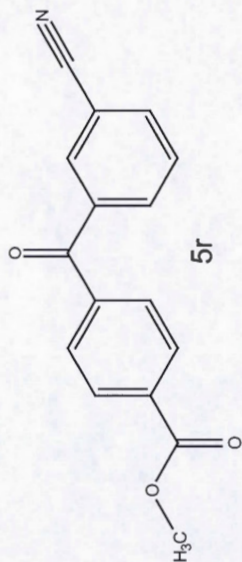






10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190

f1 (ppm)



52.6943

113.1962

117.8424

129.6725

129.8469

129.9169

133.5408

133.9296

134.0874

135.8982

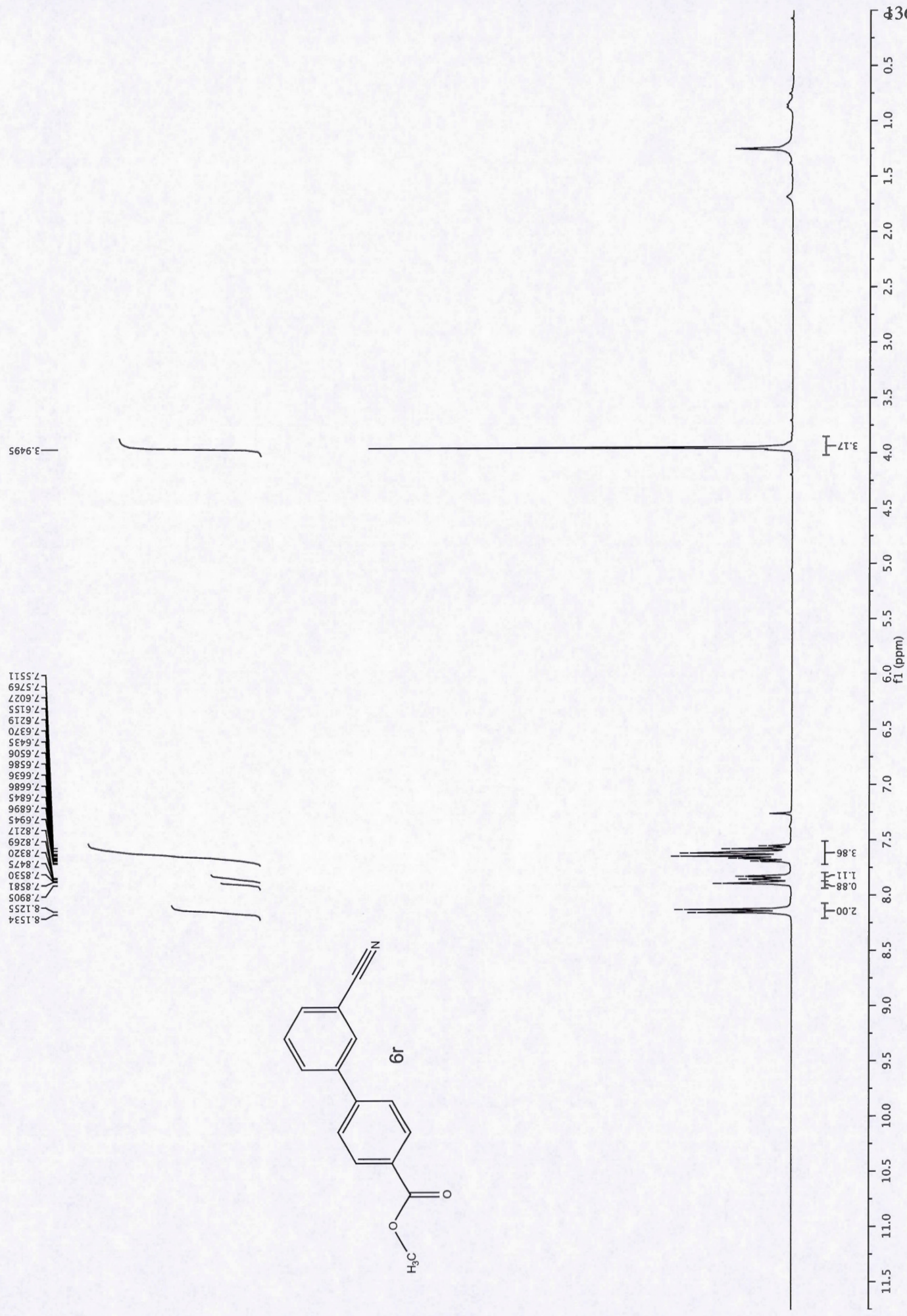
138.0355

139.9231

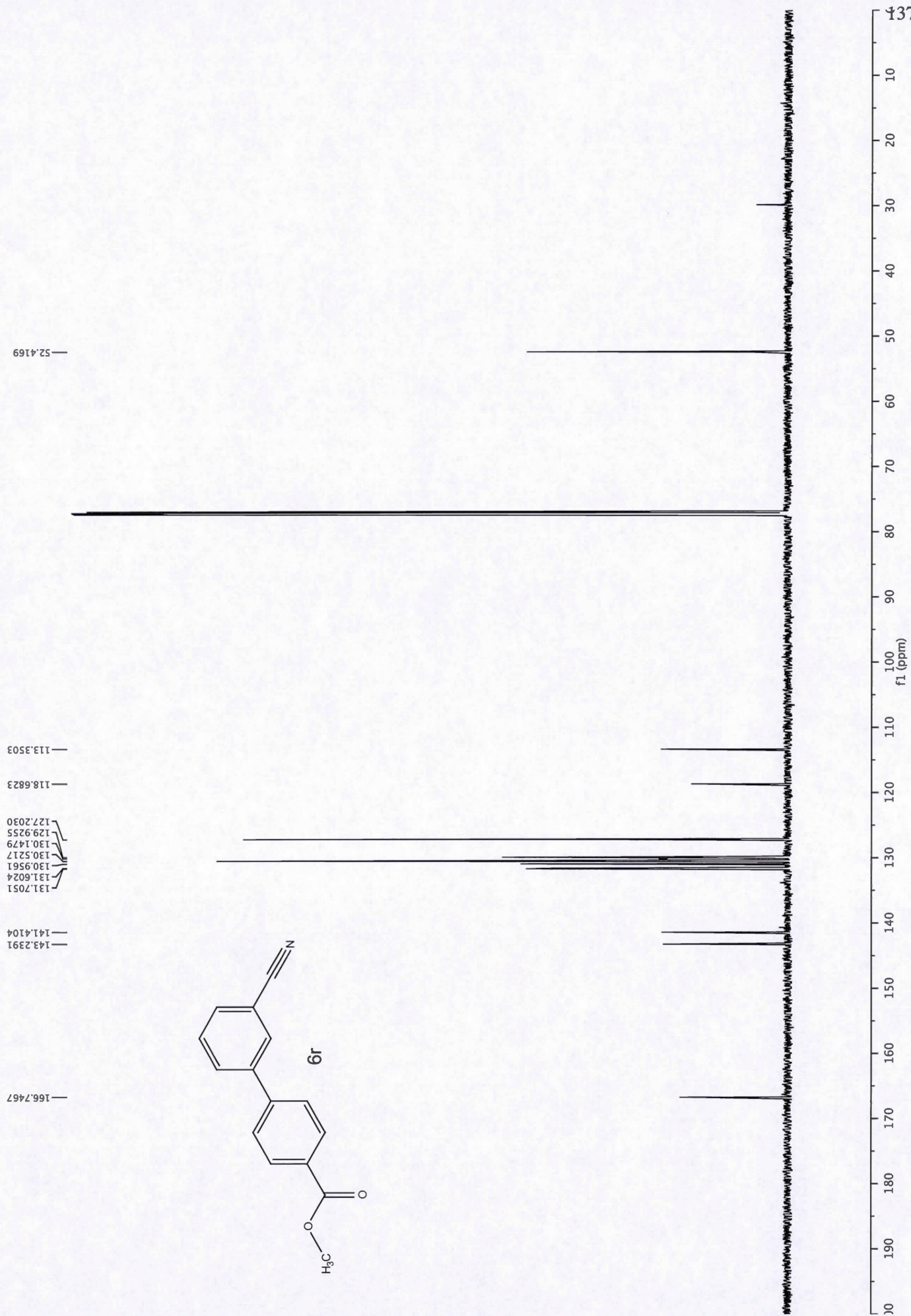
166.1088

193.8355







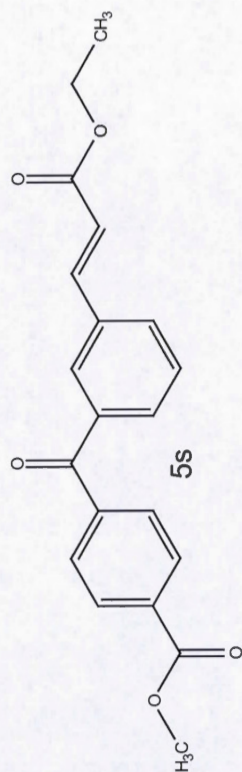




1.3581  
1.3343  
1.3107

4.3038  
4.2800  
4.2563  
4.2326  
3.9721  
3.9637

8.1789  
8.1729  
8.1572  
8.1510  
8.1446  
7.9340  
7.9279  
7.8520  
7.8458  
7.8302  
7.8241  
7.8076  
7.7822  
7.7767  
7.7709  
7.7450  
7.7358  
7.6821  
7.5296  
6.5052  
6.4517



3.36

3.40

2.19

0.11

1.00

0.10

1.08

1.11

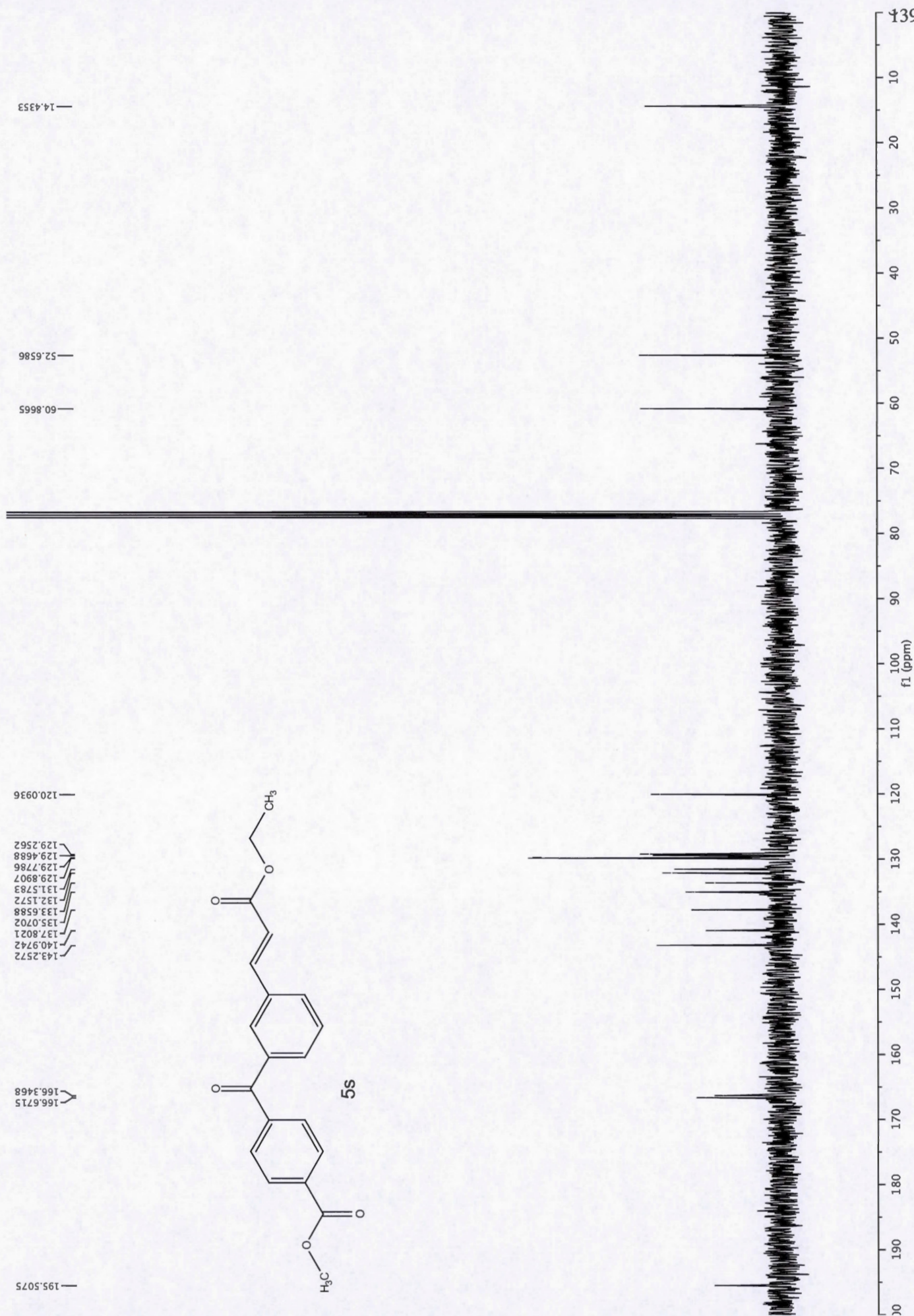
4.16

1.11

2.01

f1 (ppm)



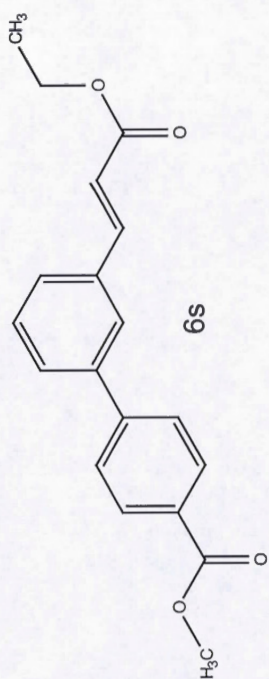




1.3739  
1.3500  
1.3262

4.3180  
4.2942  
4.2704  
4.2467  
3.9483

8.1371  
8.1090  
7.7785  
7.7607  
7.7547  
7.7486  
7.7253  
7.6722  
7.6588  
7.6505  
7.6441  
7.6366  
7.6169  
7.5425  
7.5082  
7.4829  
6.5438  
6.4901



3.20

3.00

2.02

0.99

2.05  
3.13  
1.08  
0.96

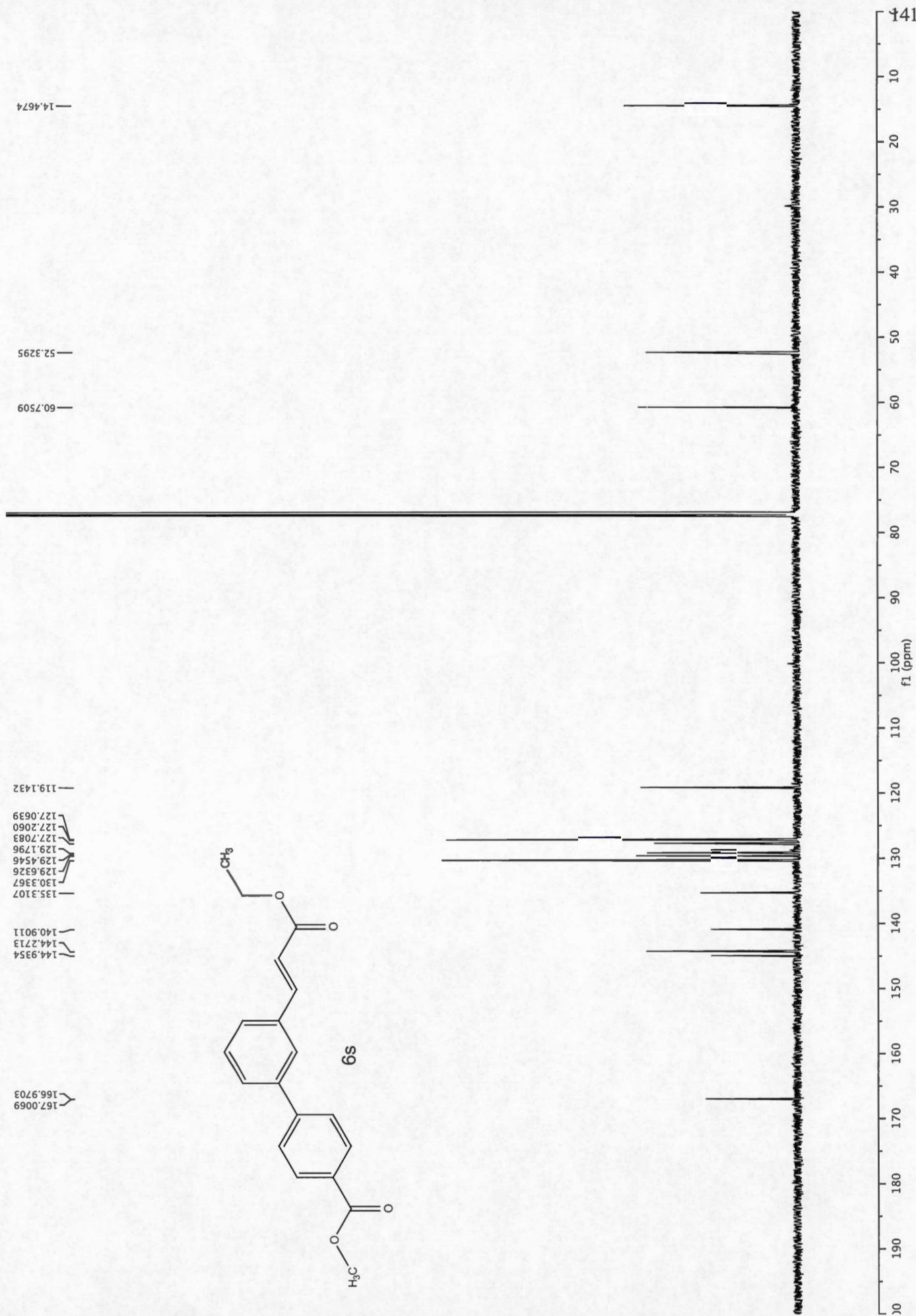
1.92

440

0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10.0 10.5 11.0 11.5

f1 (ppm)



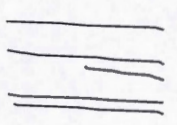
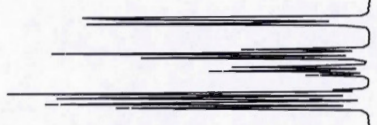




11.5 11.0 10.5 10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5

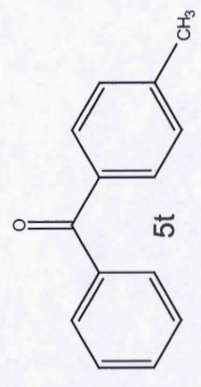
3.37

2.02  
2.00  
1.00  
2.00  
1.92

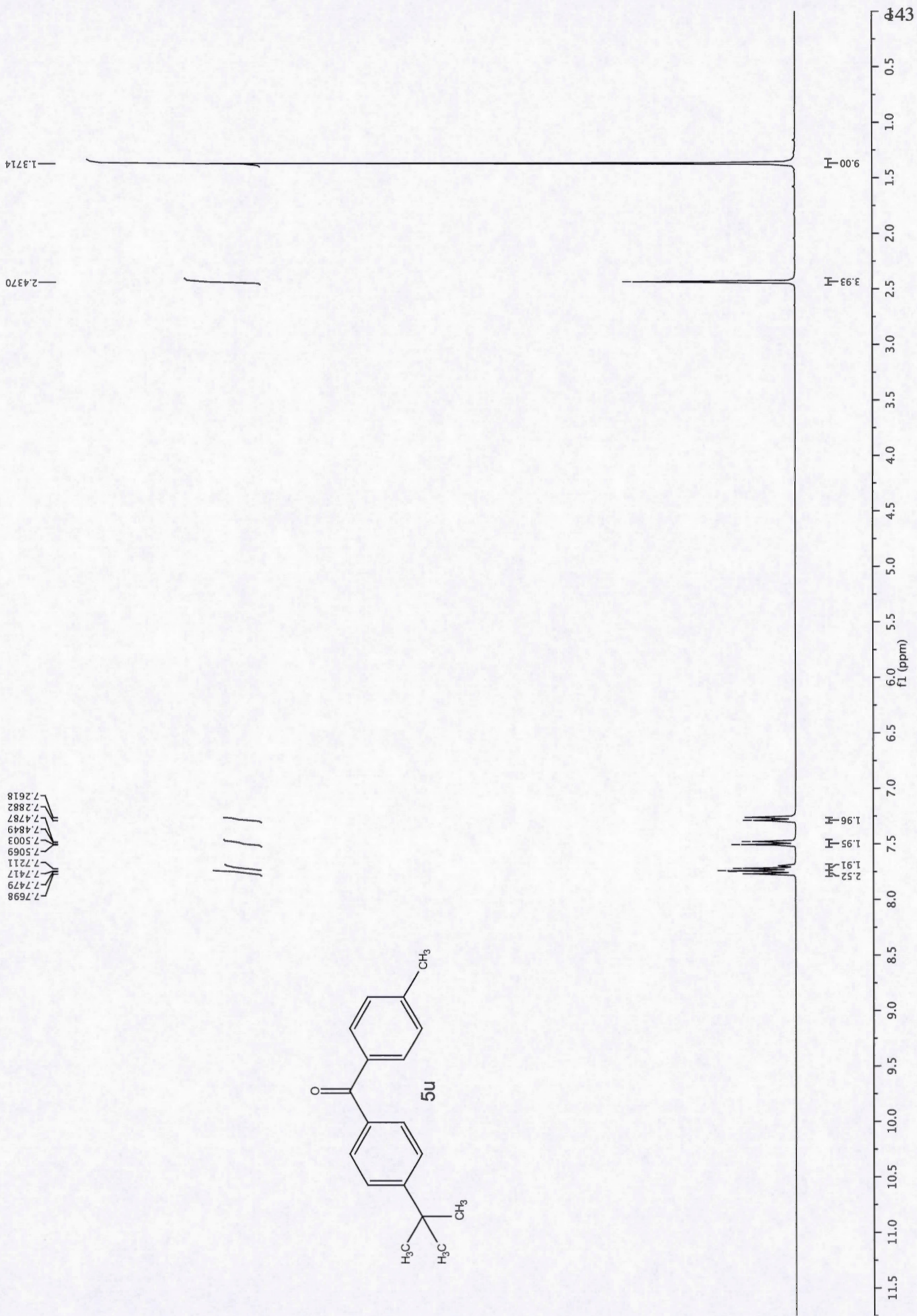
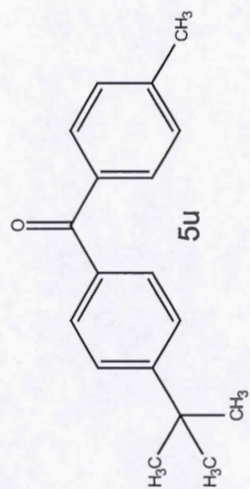


2.44

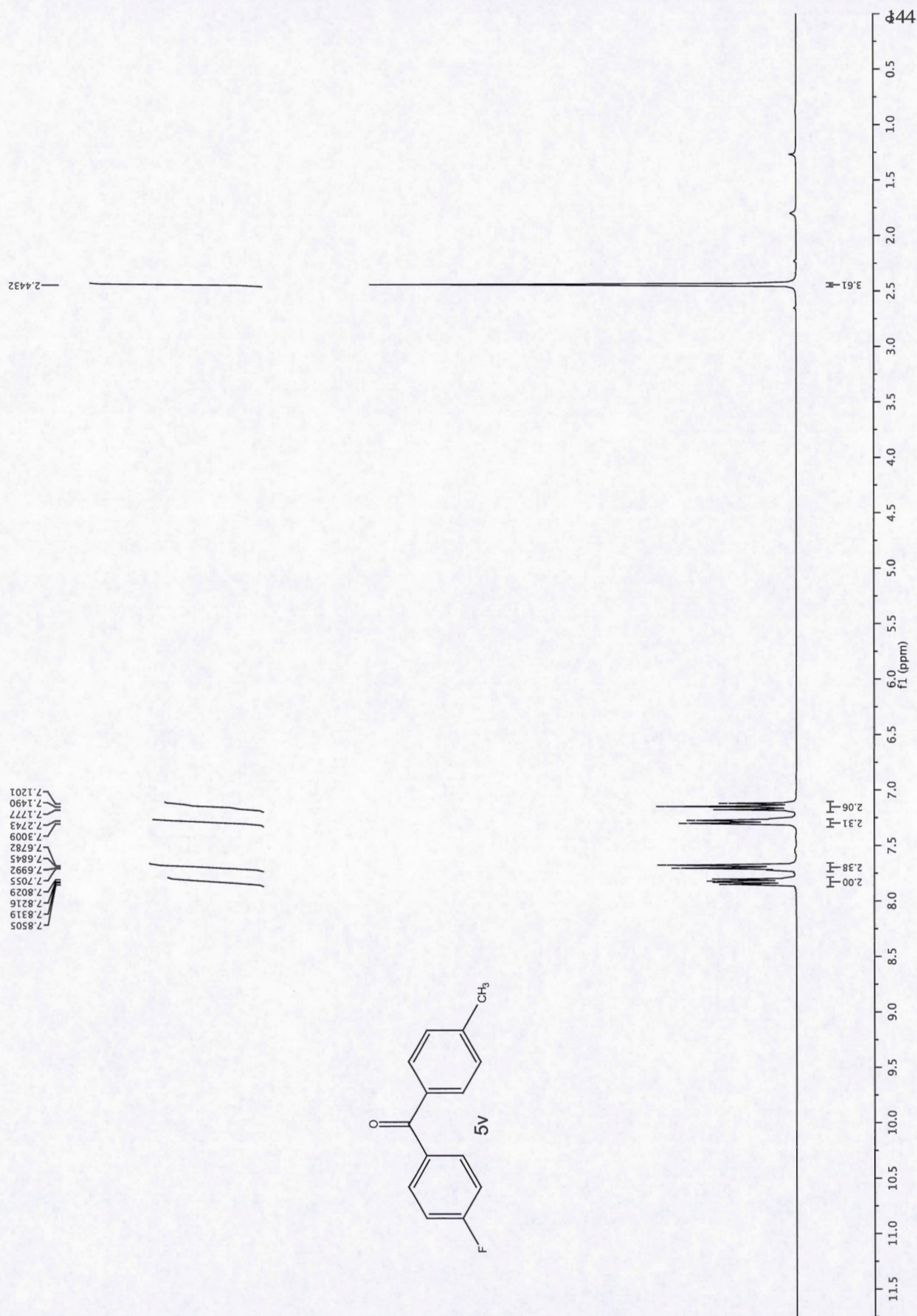
7.808  
7.7967  
7.7914  
7.7804  
7.7736  
7.7683  
7.7464  
7.7391  
7.7328  
7.7176  
7.7117  
7.7048  
7.6026  
7.5863  
7.5780  
7.5703  
7.5581  
7.5533  
7.5487  
7.5048  
7.4987  
7.4933  
7.4779  
7.4729  
7.4670  
7.4546  
7.4492  
7.4450  
7.2972  
7.2700



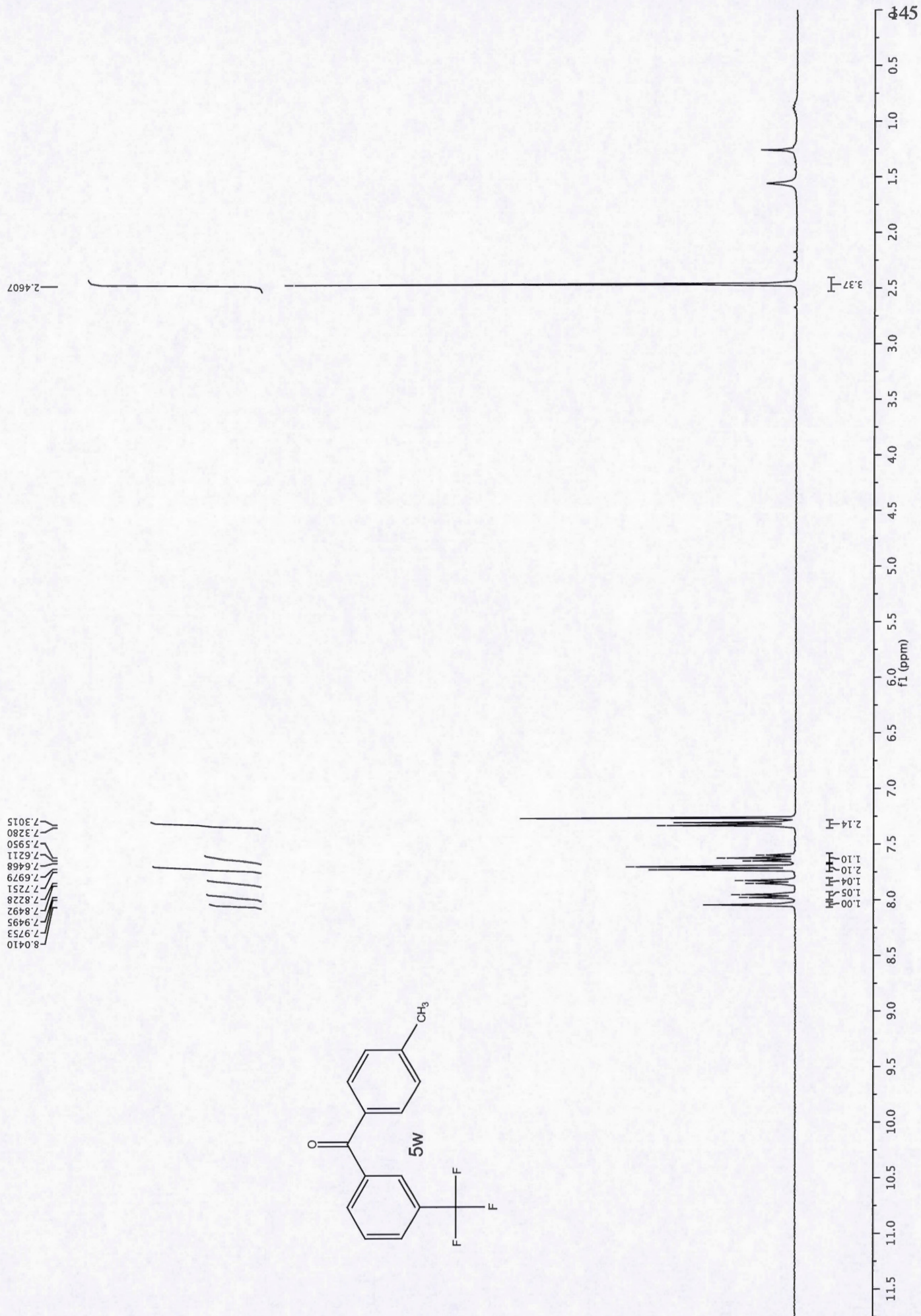
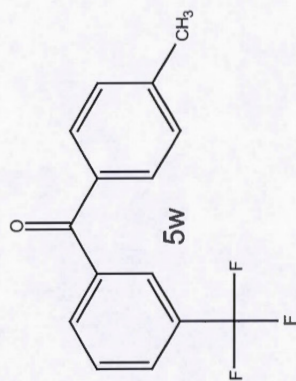




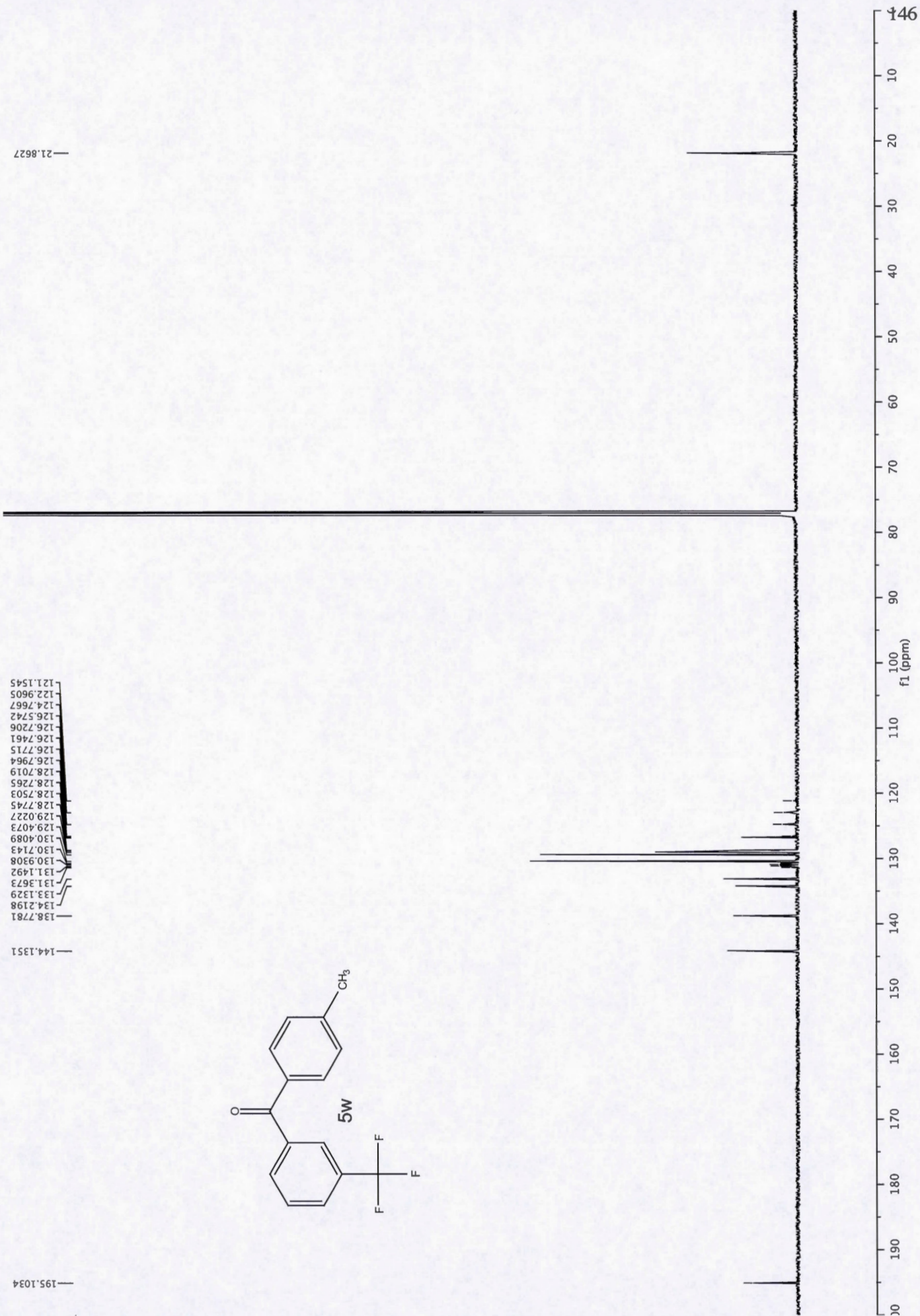
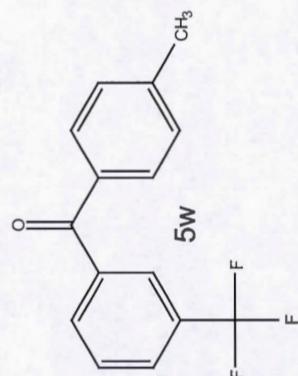




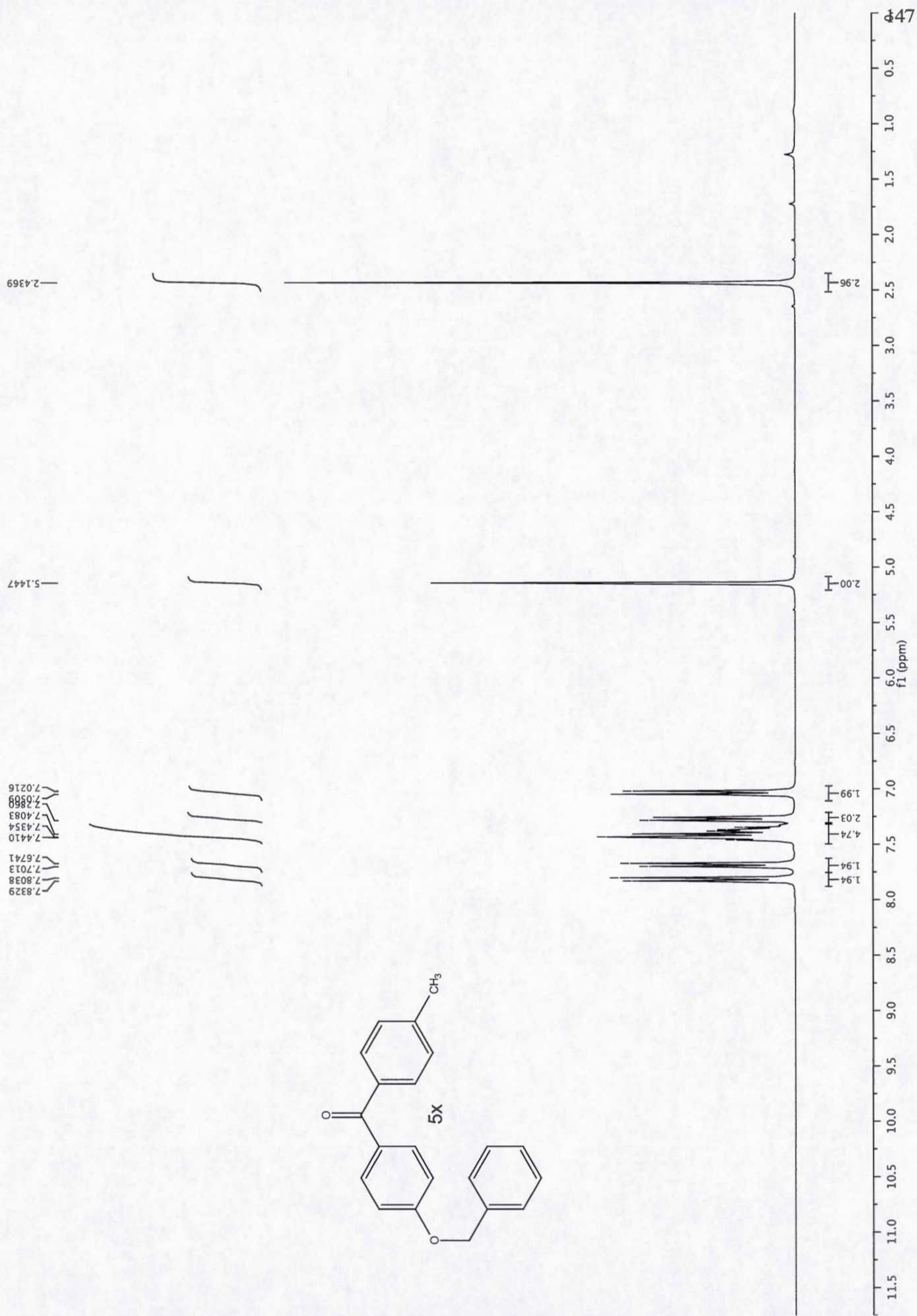
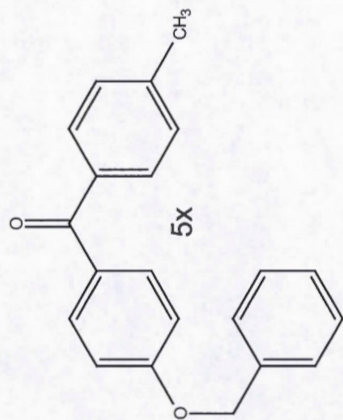














148

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

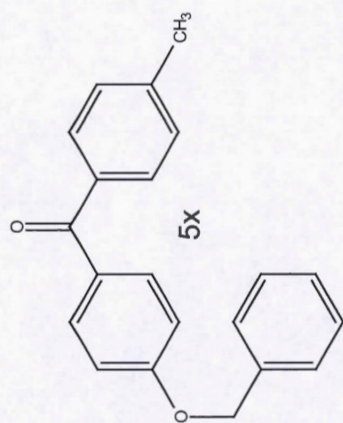
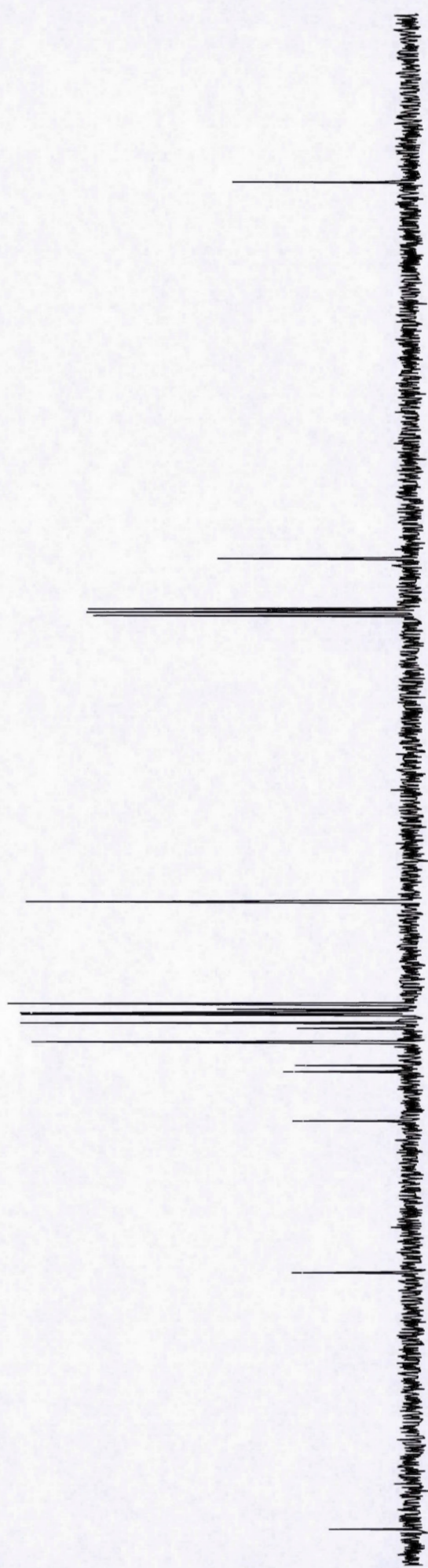
170

180

190

200

f1 (ppm)



21.7104

70.2305

114.4350

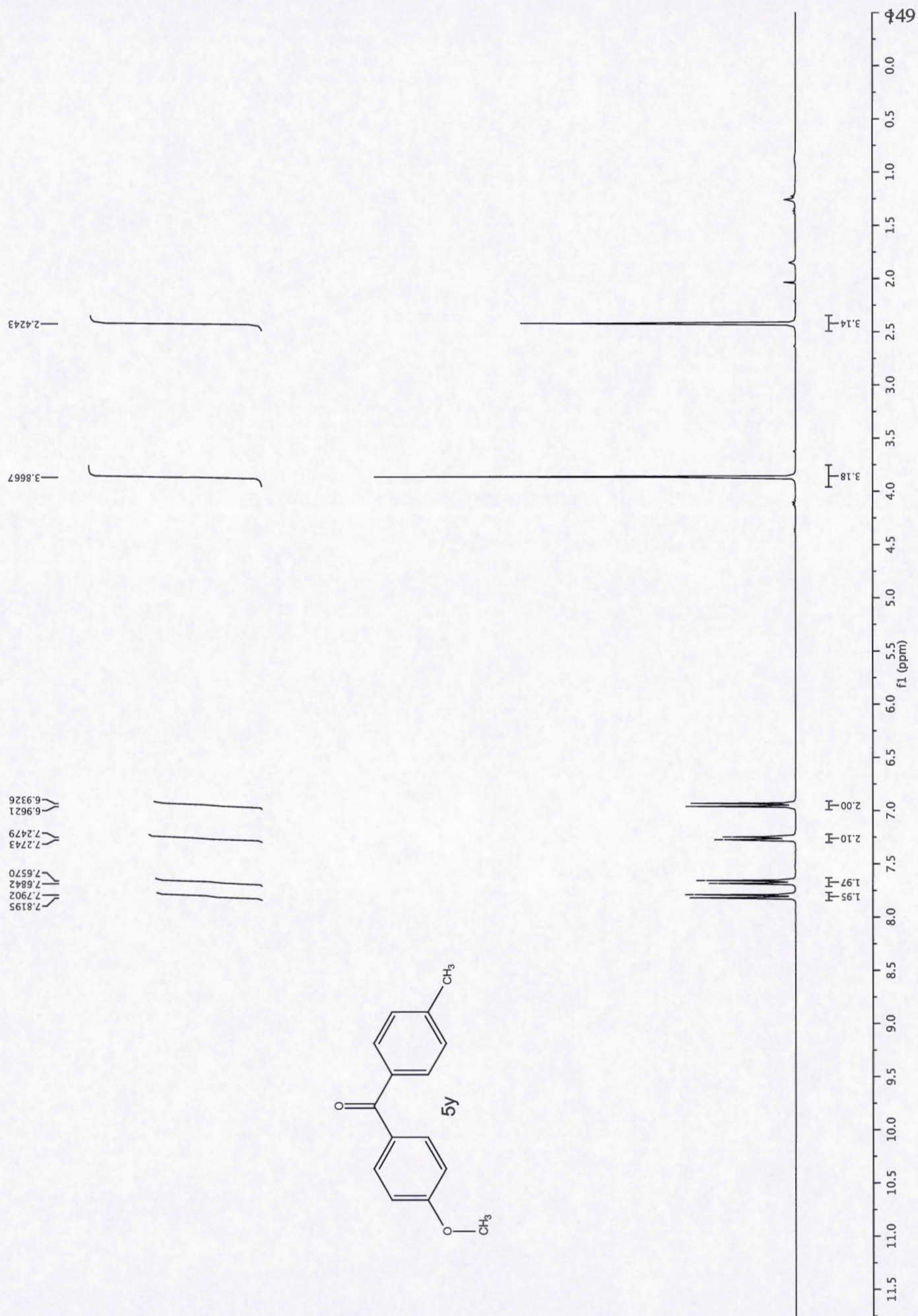
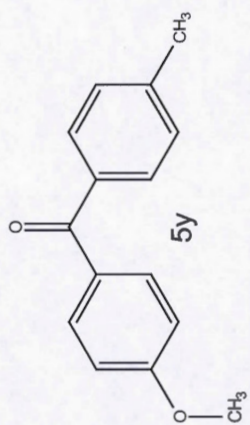
127.5779  
128.3075  
128.7821  
128.9687  
130.0880  
130.7814  
132.5098  
135.5626  
136.3641

142.7055

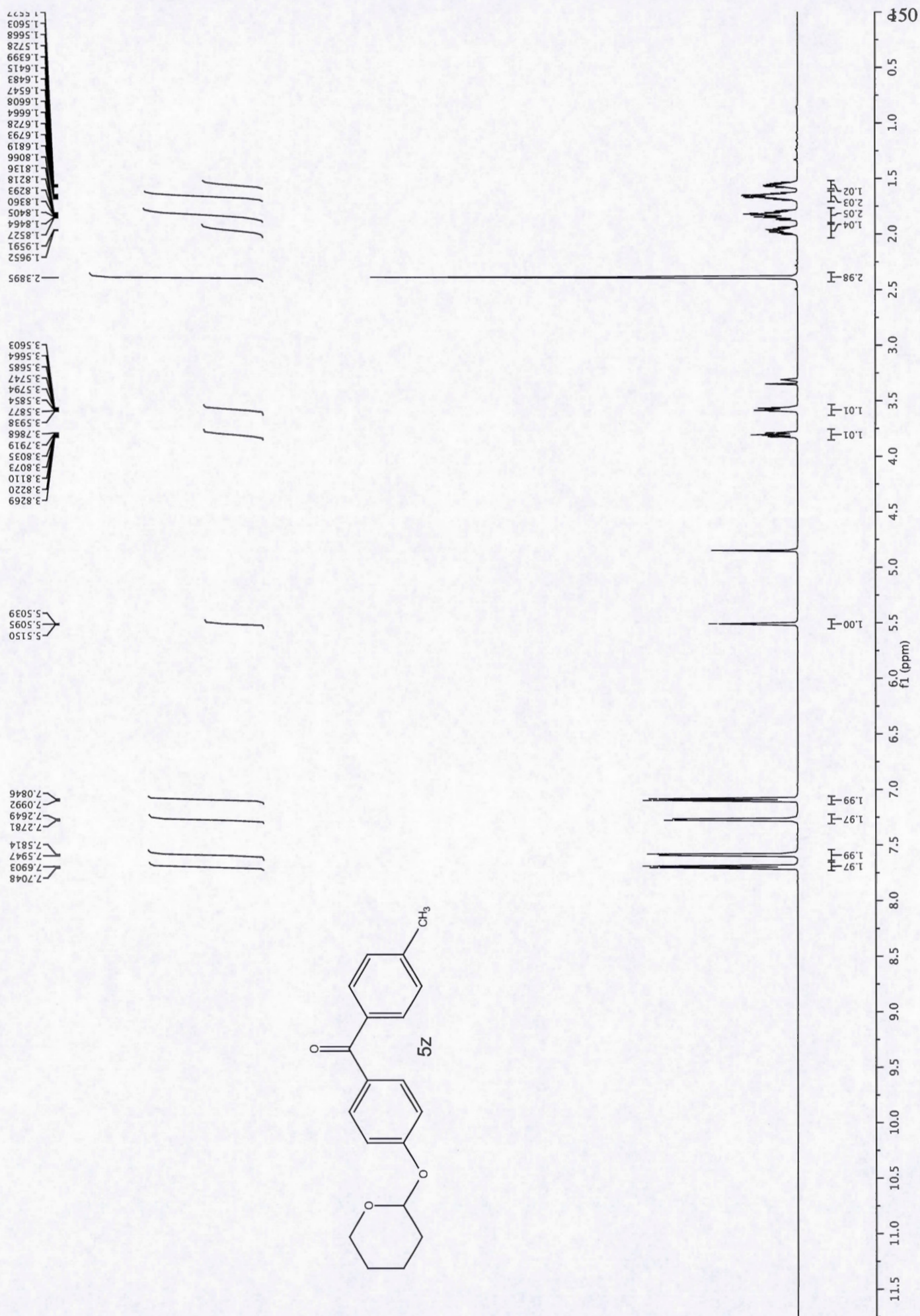
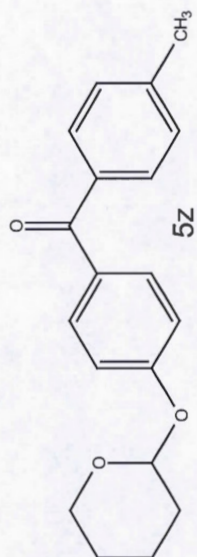
162.2638

195.3586











30.1781  
25.1253  
21.6510  
21.6241  
18.5852

62.1049

96.1373

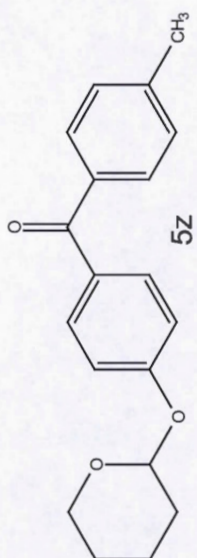
115.7737

128.8986  
130.0617  
131.1347  
132.2627  
135.4968

142.6638

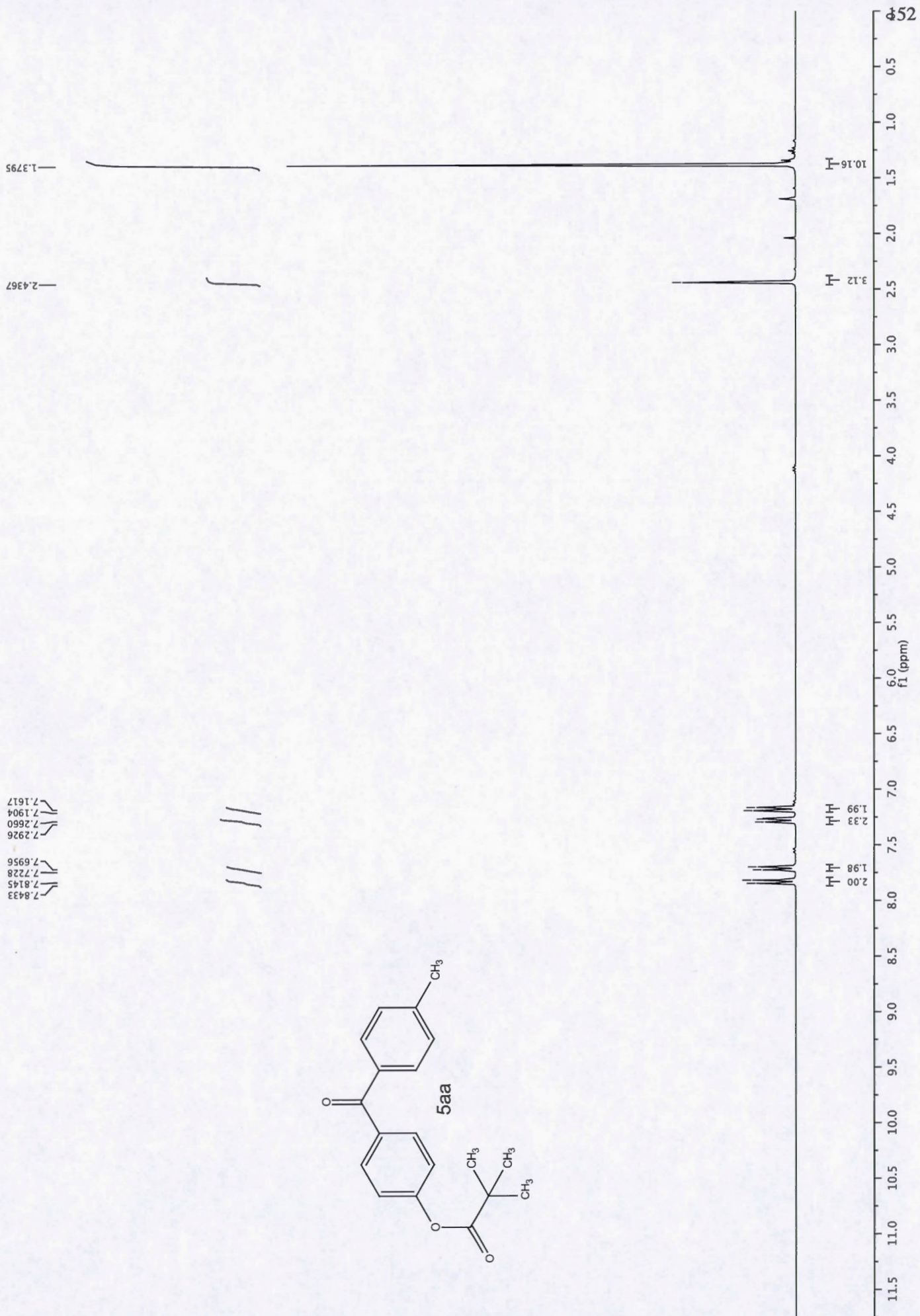
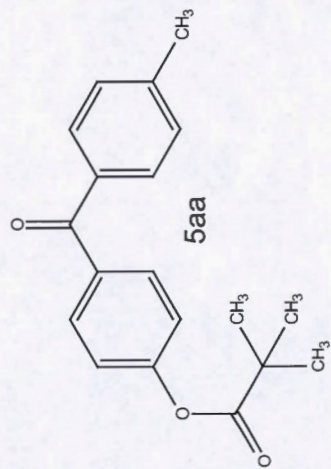
160.5672

195.4542

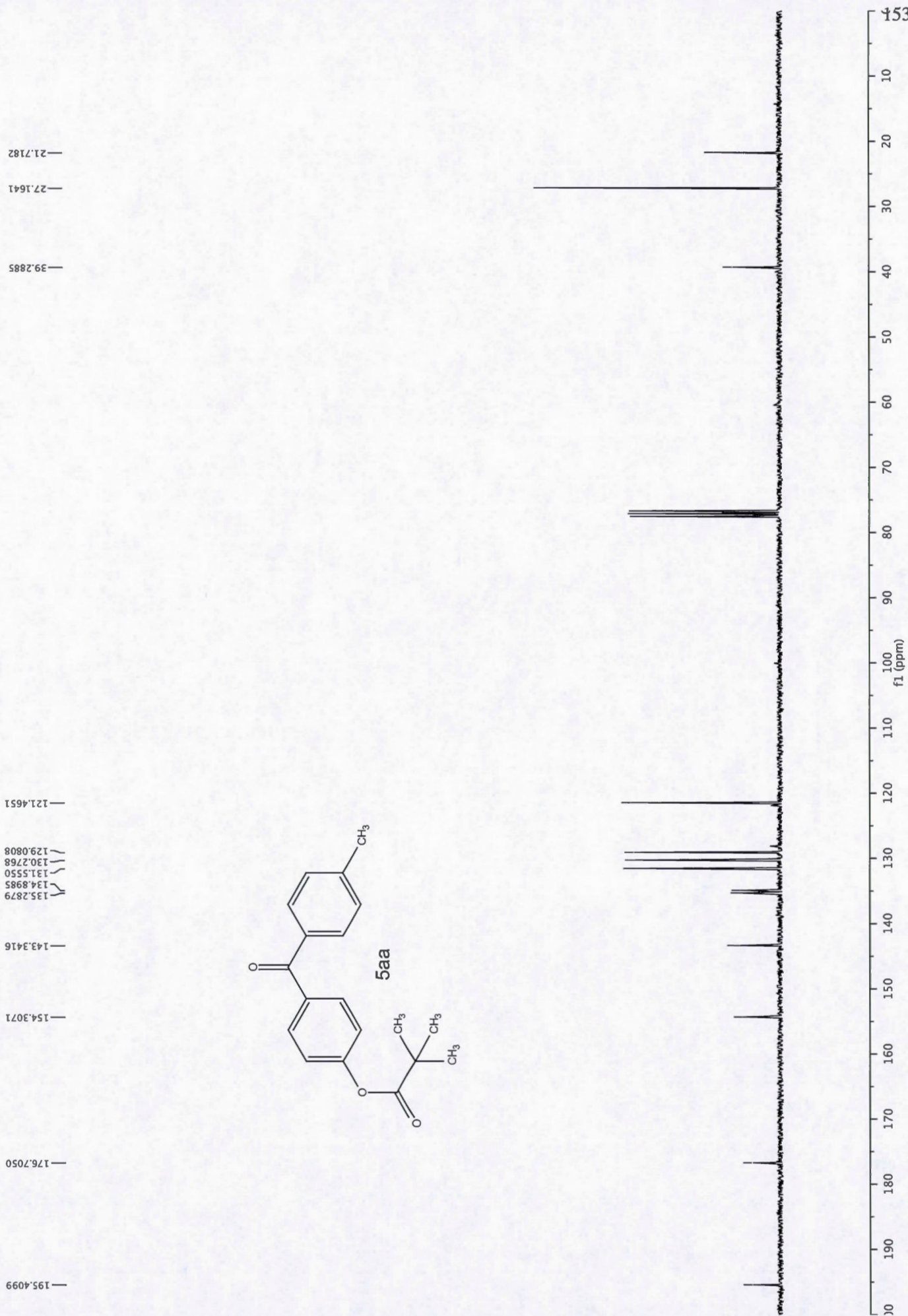


f1 (ppm)

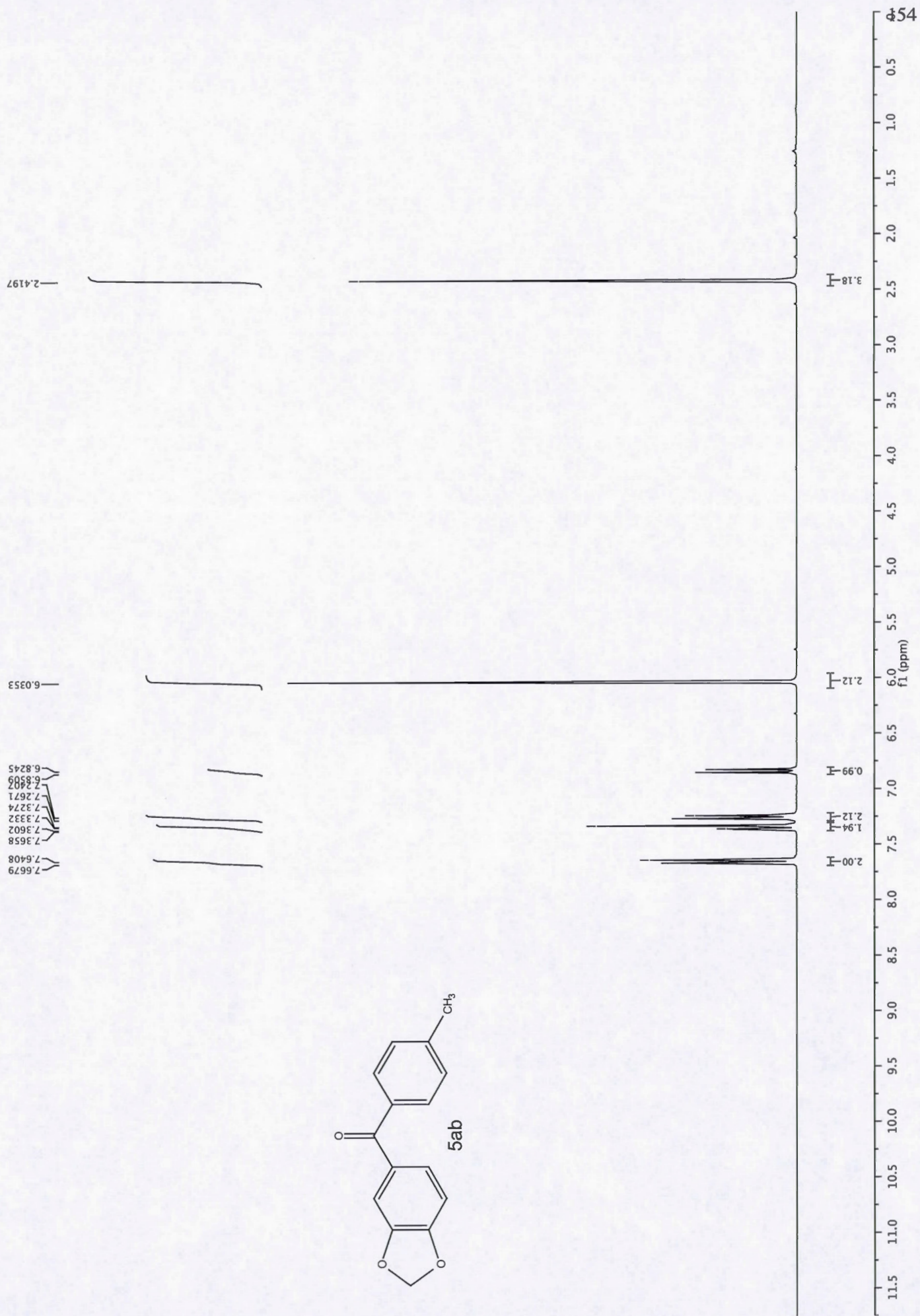
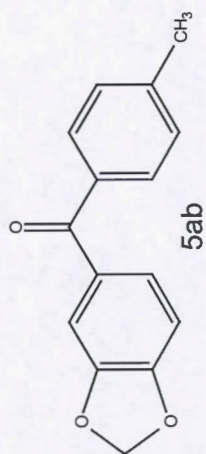




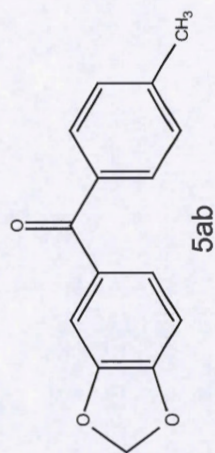
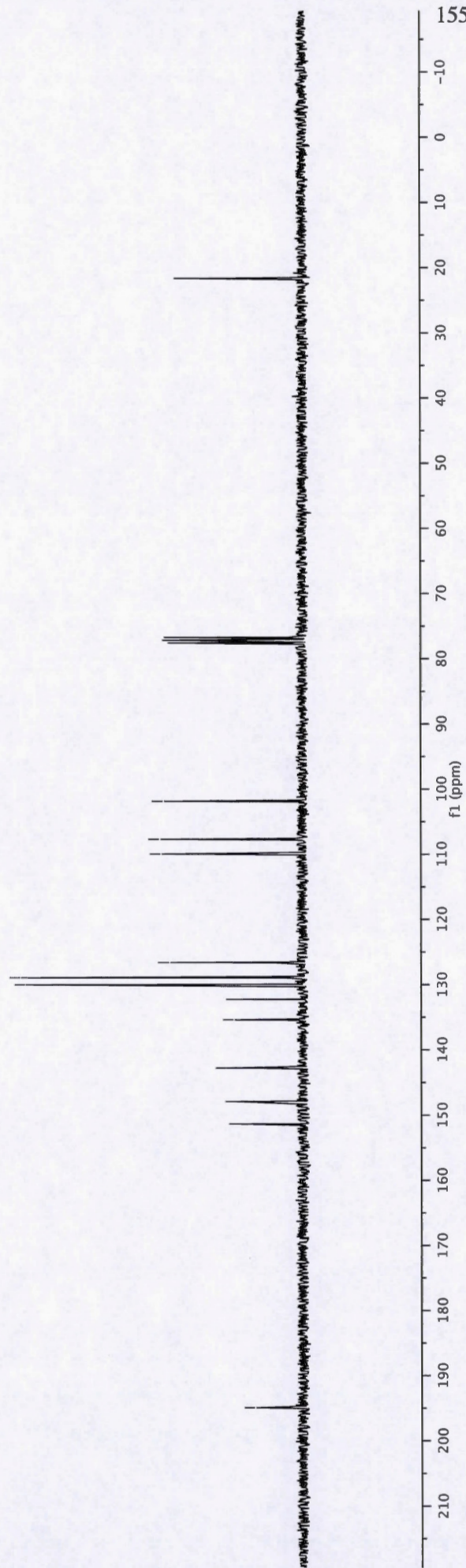




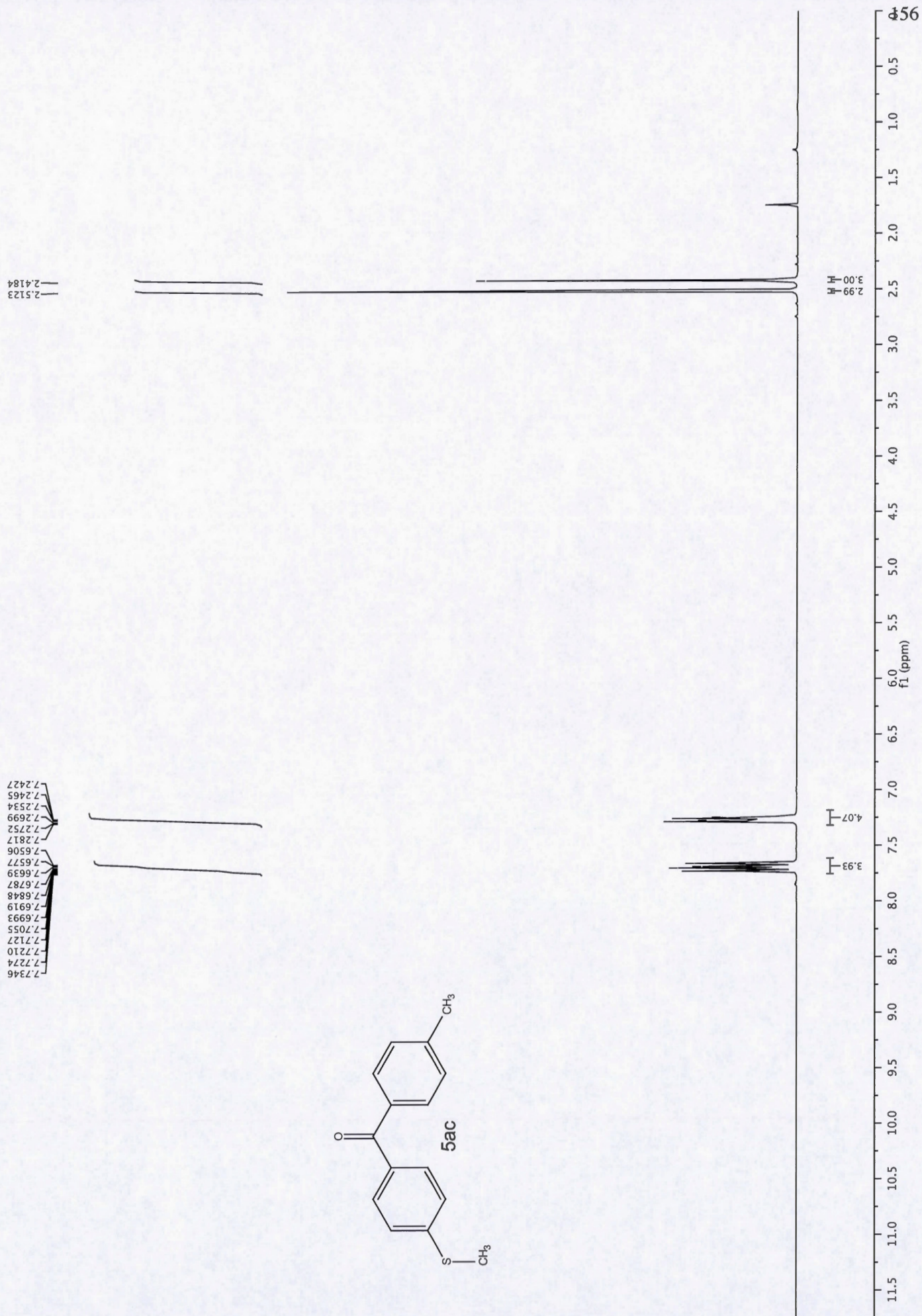
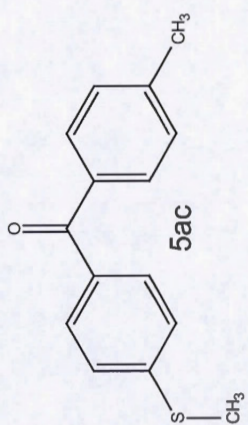




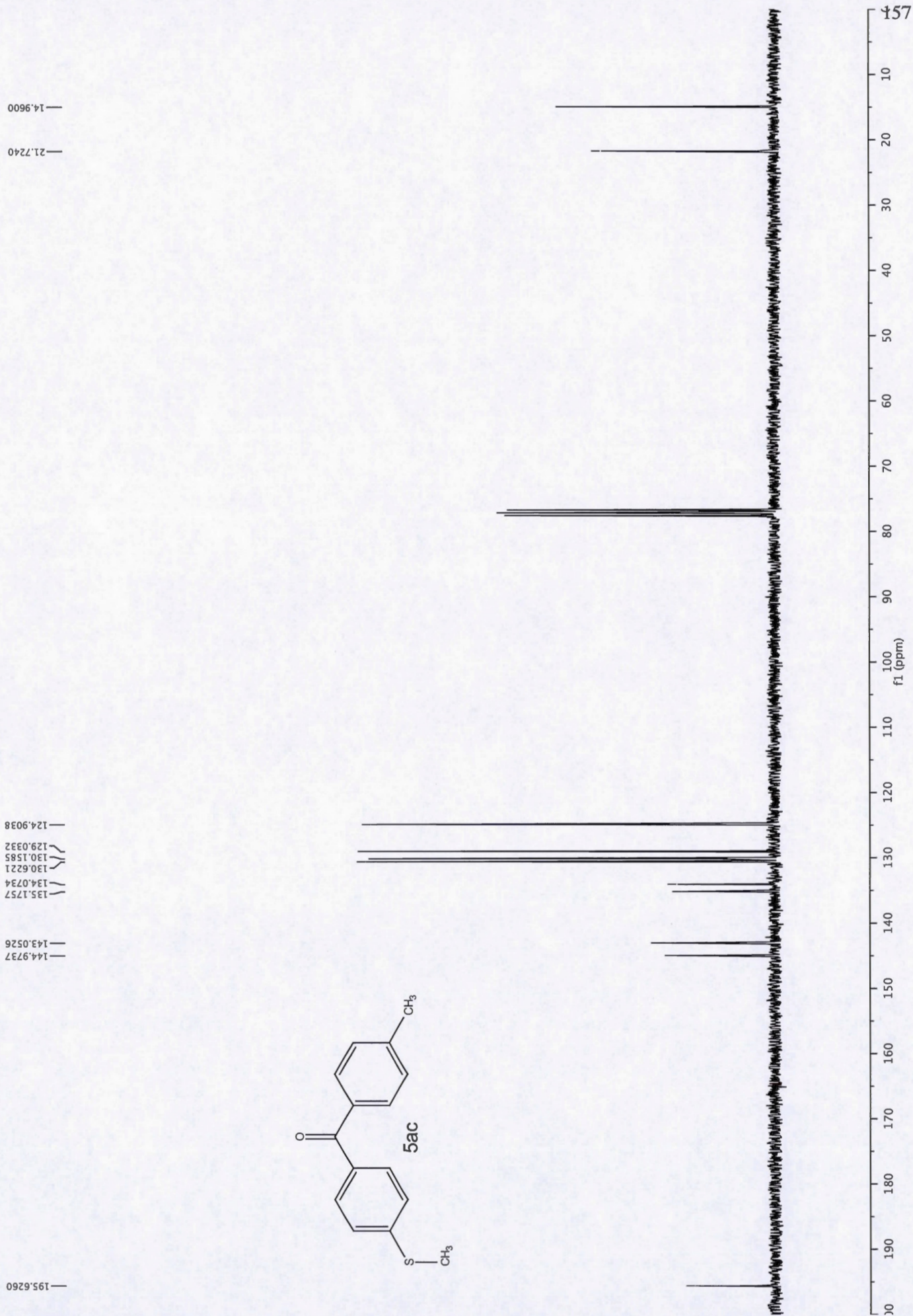
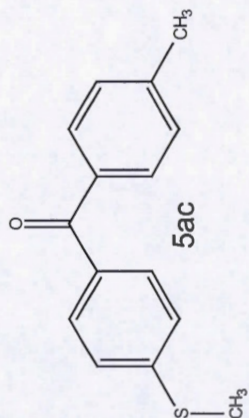




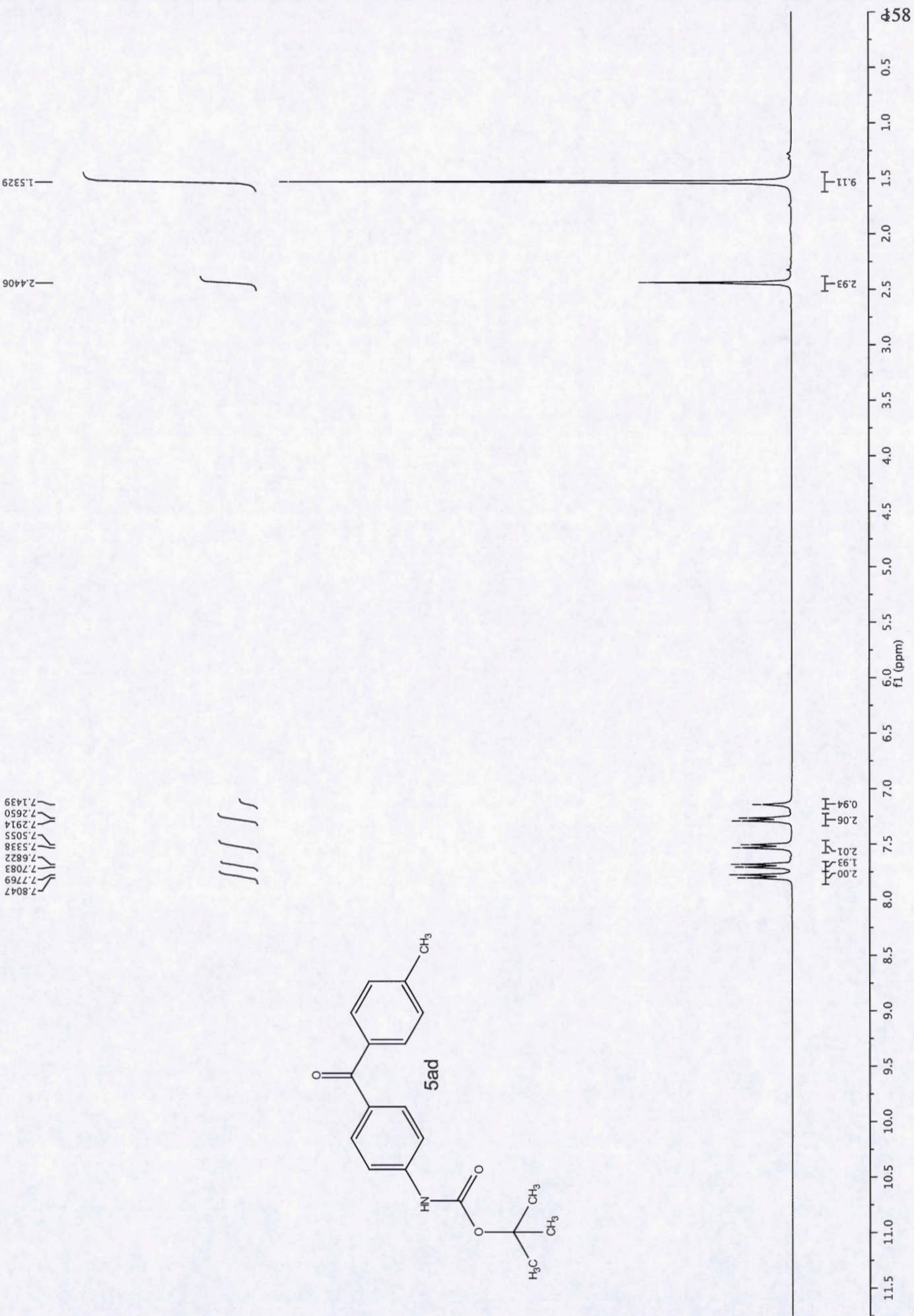
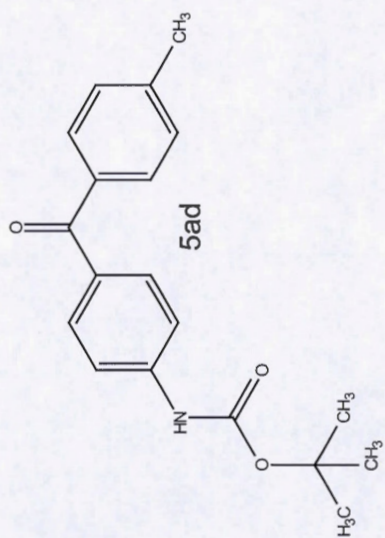




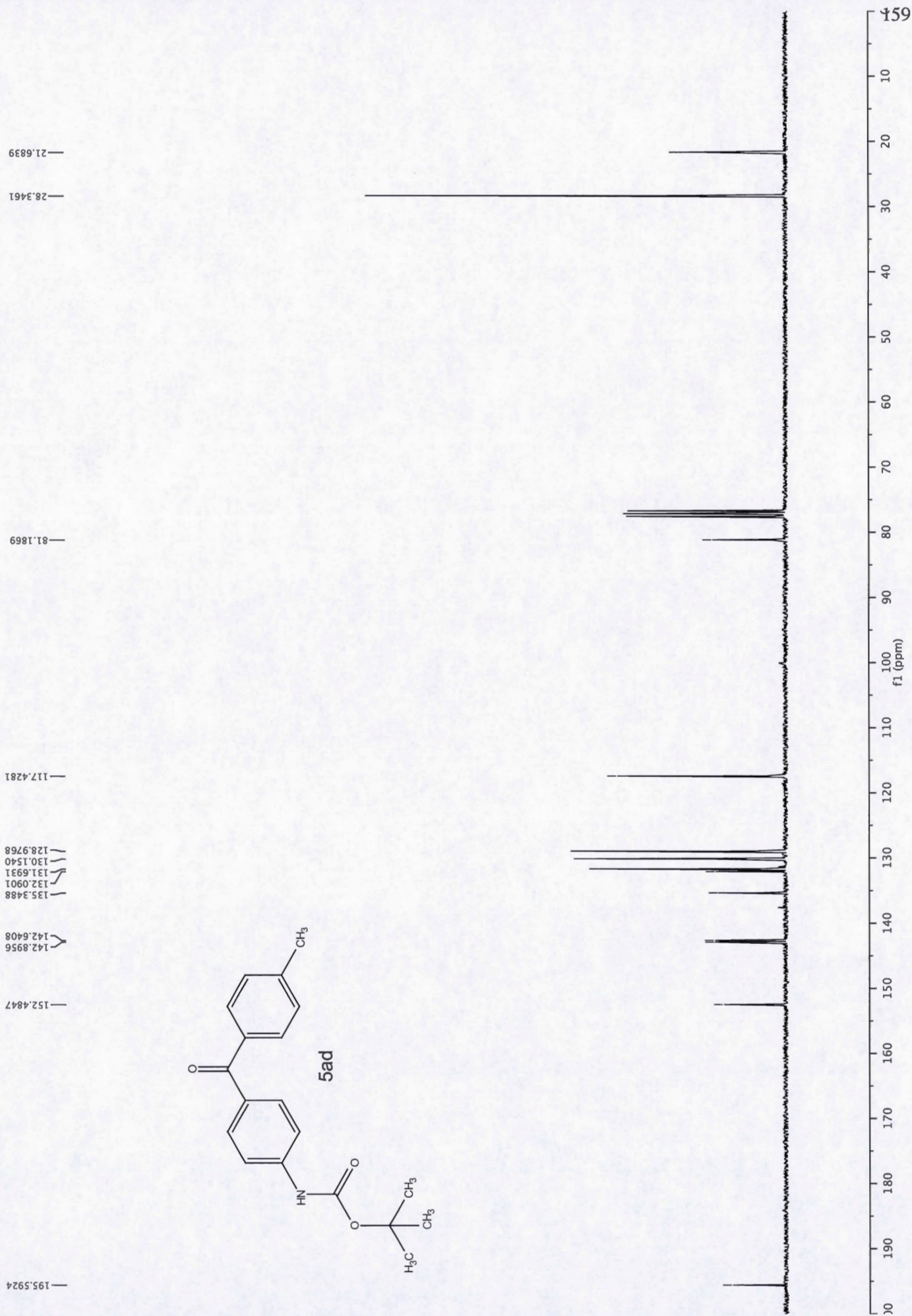
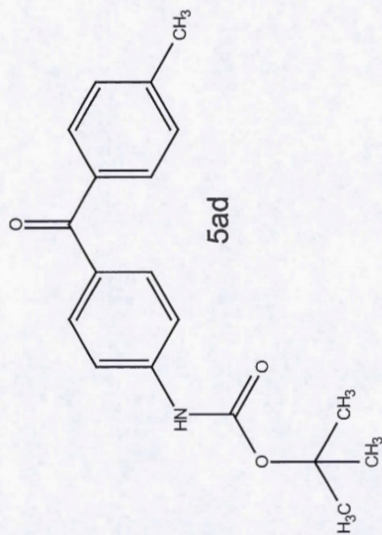




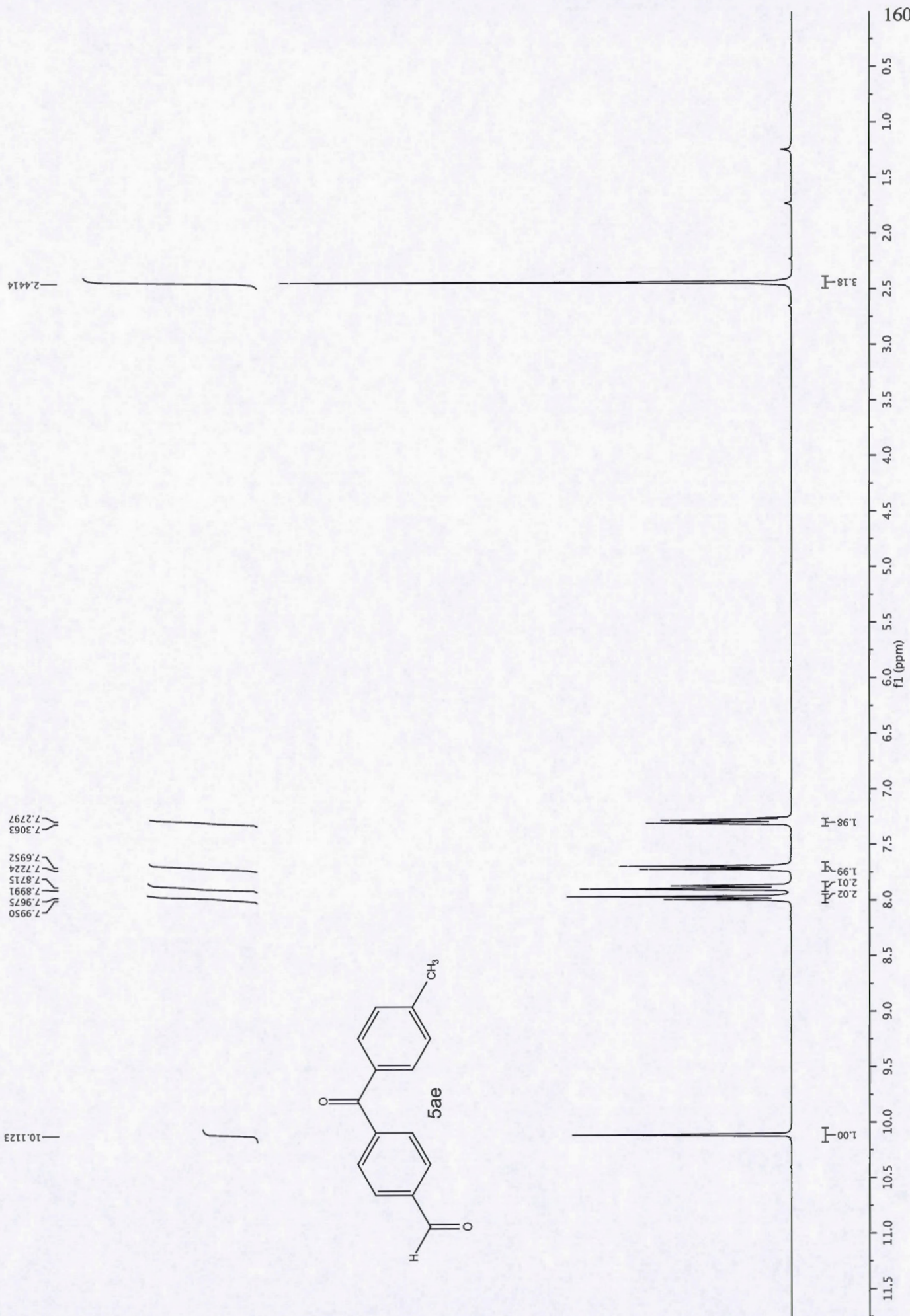




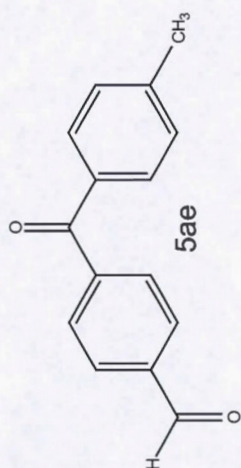








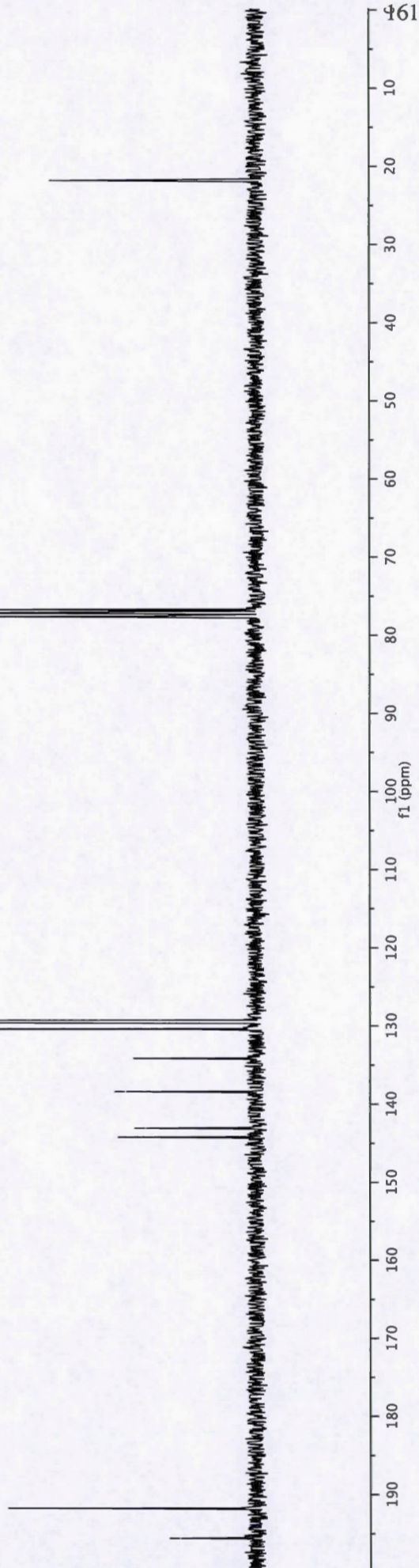




— 21.8211

— 134.1638  
 — 130.4276  
 — 130.2681  
 — 129.5455  
 — 129.3285  
 — 144.2249  
 — 143.0773  
 — 138.4052

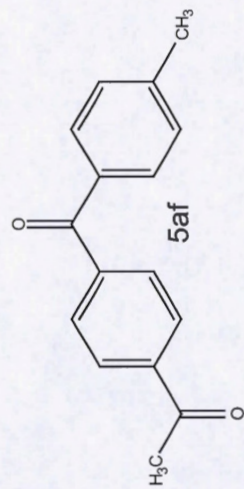
— 191.7386  
 — 195.5895





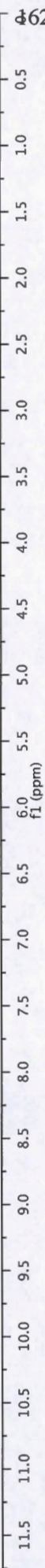
2.4248  
2.6406

8.0387  
8.0108  
7.8259  
7.7980  
7.7054  
7.6781  
7.2863  
7.2600

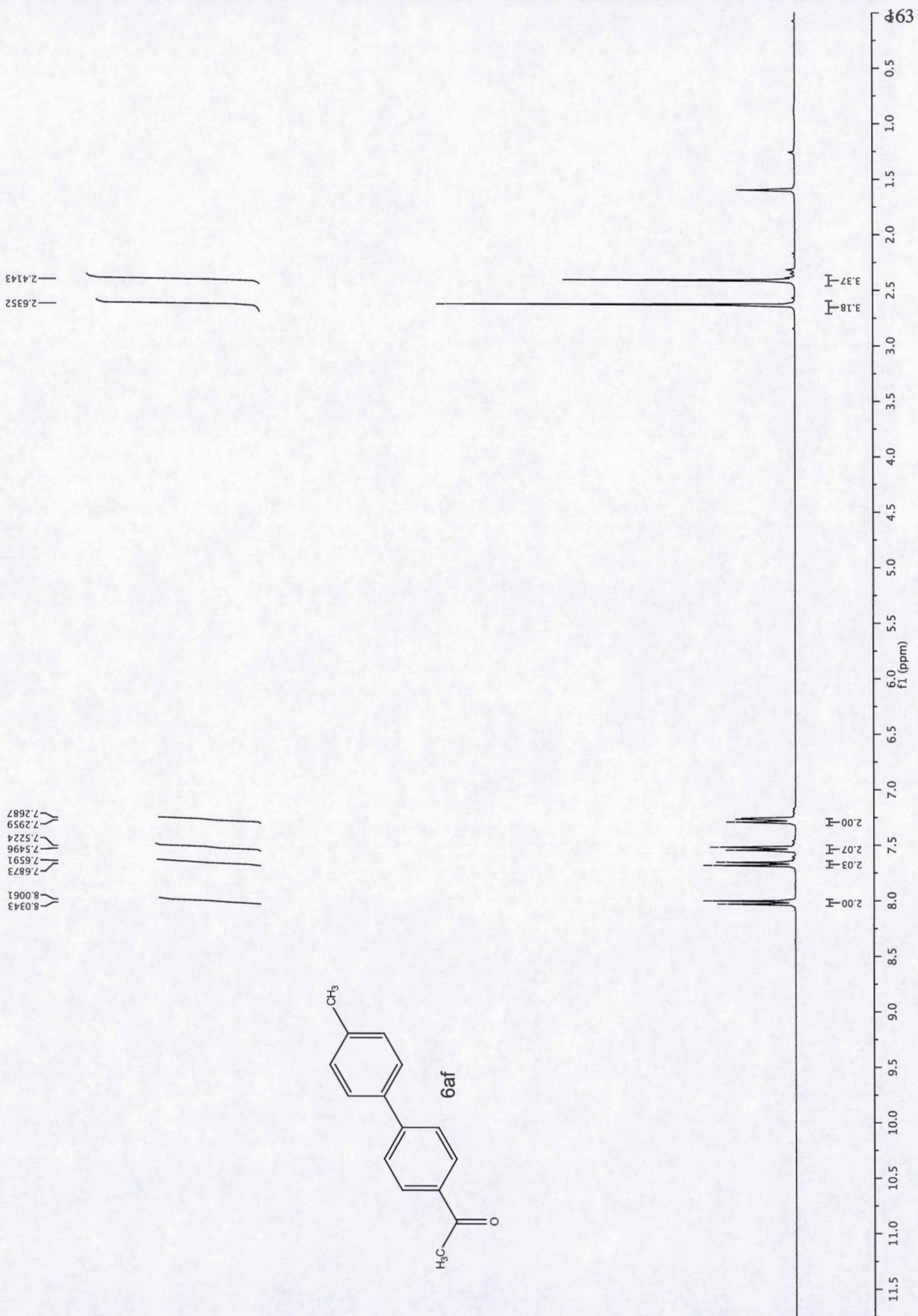
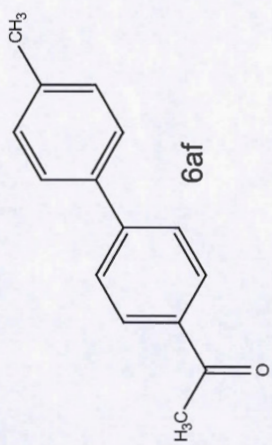


3.03  
3.05

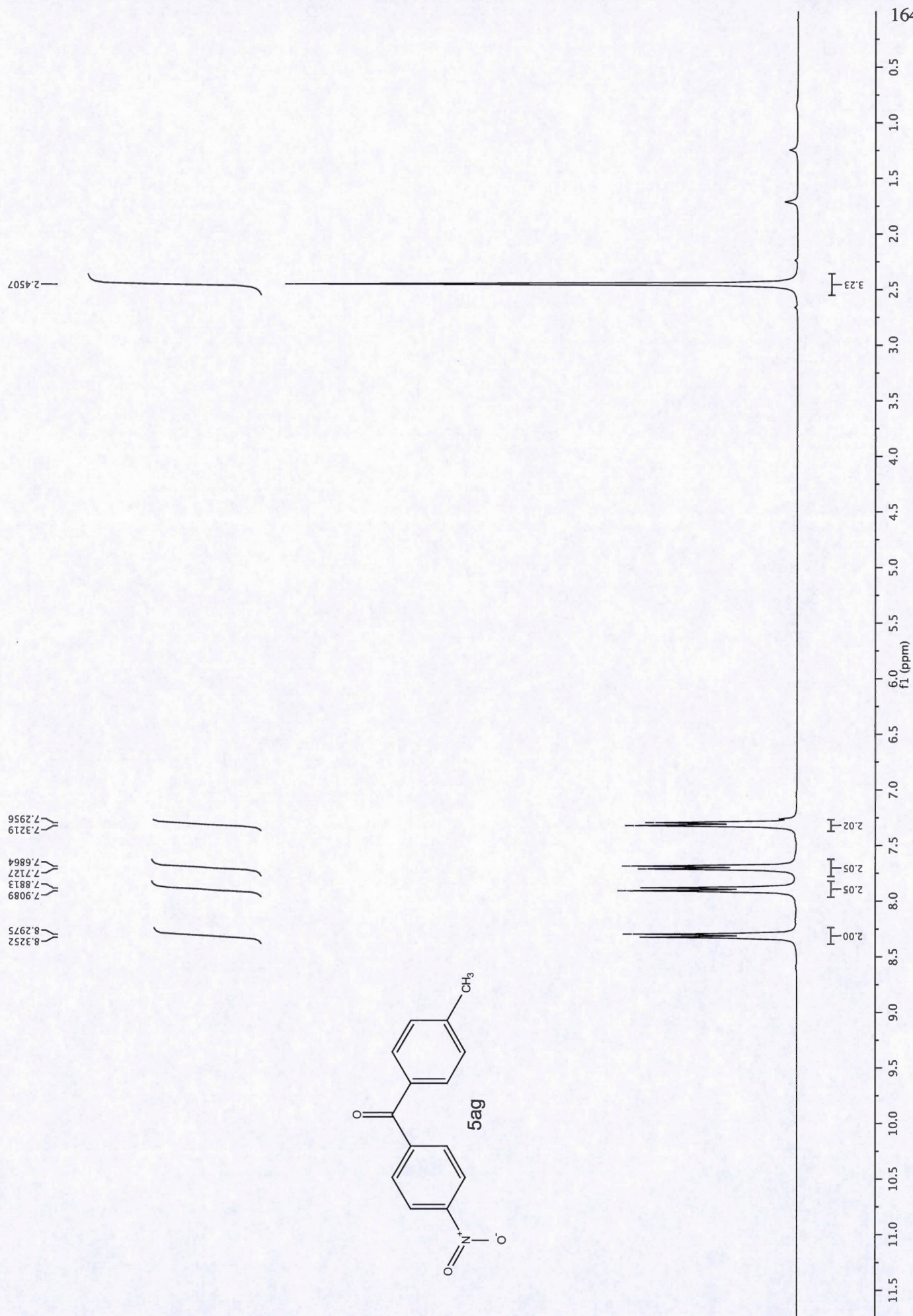
2.00  
1.98  
1.96



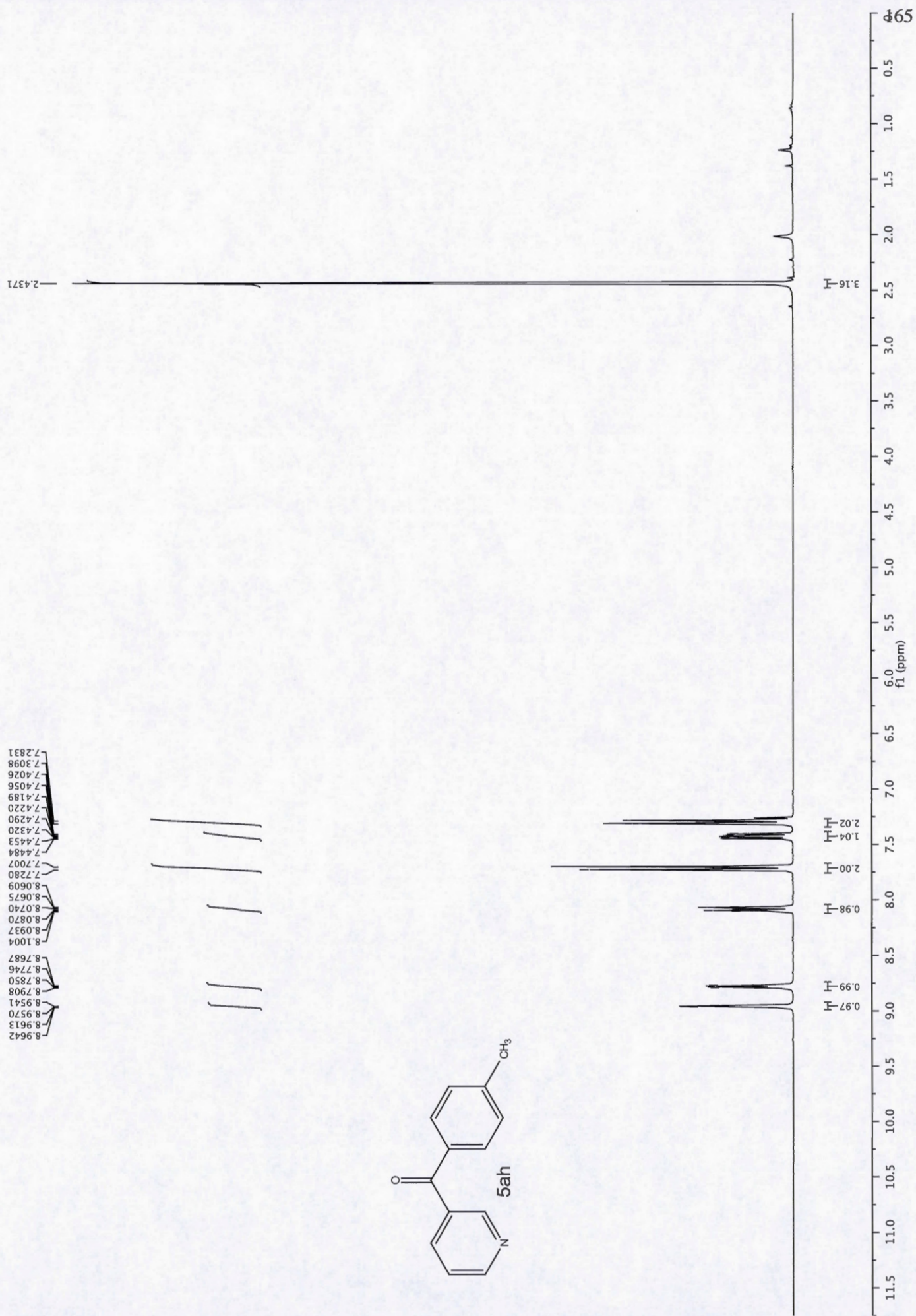
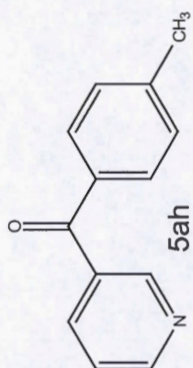




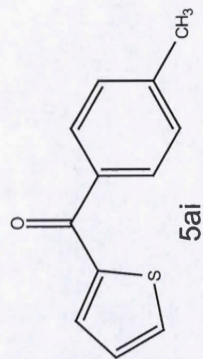




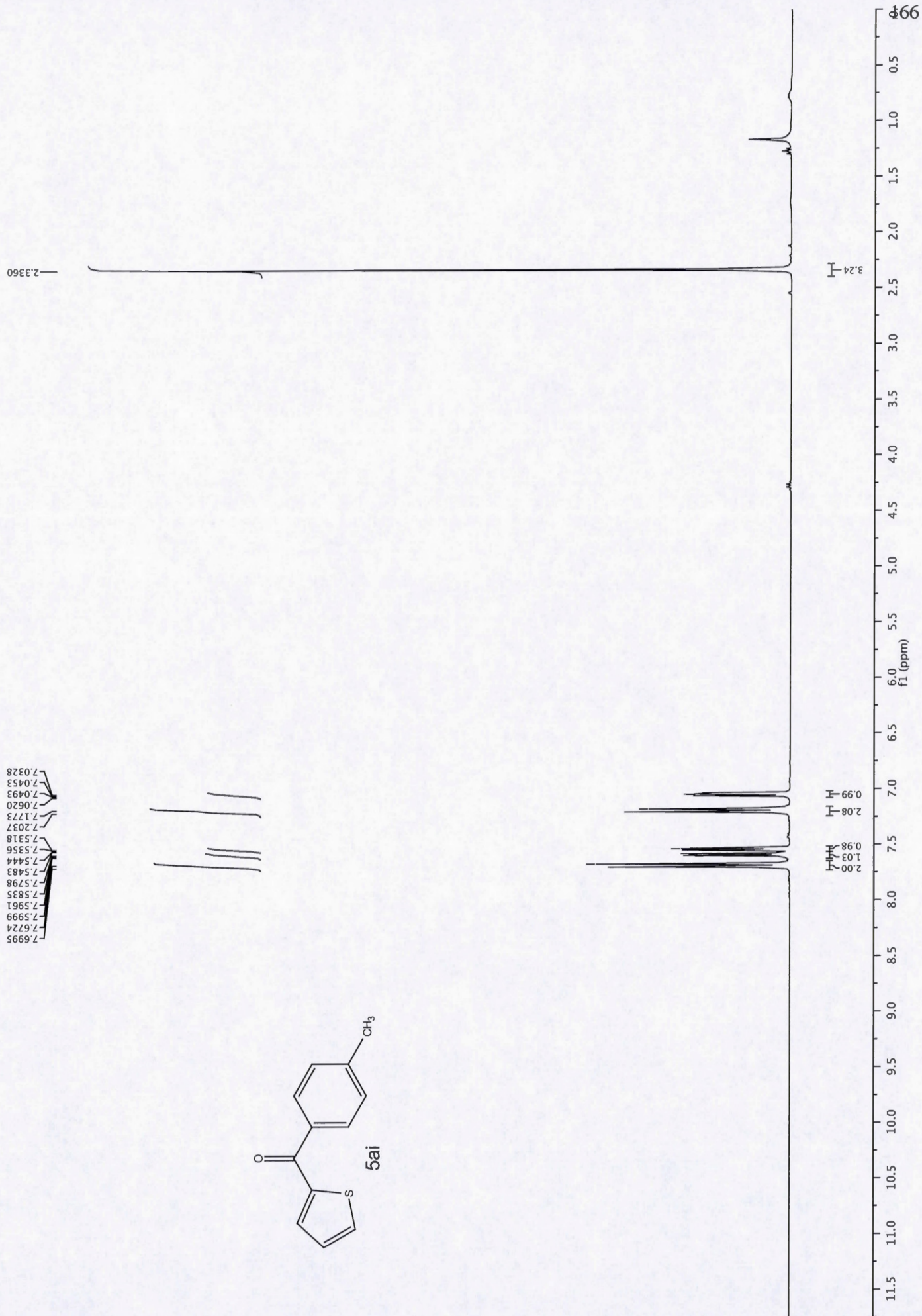








5ai





## CONCLUSION

En conclusion, la synthèse de benzophénones non symétriques a été réalisée par couplage carbonylatif croisé entre des triarylbismuthines et des iodures d'aryle ou hétéroaryle. La réaction est effectuée sous une atmosphère de monoxyde de carbone et est catalysée par un catalyseur de palladium simple et disponible commercialement, le  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . La pression nécessaire de monoxyde de carbone étant d'une atmosphère (101,3 kPa), la réaction ne requiert pas d'appareillages particuliers afin d'augmenter la pression du gaz. Lorsqu'il est comparé à la littérature déjà existante, le projet décrit ici emploie des réactifs simples à préparer et facile d'accès. Contrairement aux réactions catalysées par des complexes de cuivre, lorsque les réactifs de triarylbismuth  $\text{Ar}_3\text{Bi}$  sont utilisés en catalyse au palladium, les trois groupements sont transférés. Nous avons démontré que la méthode fonctionne beaucoup mieux en présence d'un iodure plutôt qu'un bromure ou qu'un triflate. Ainsi, cette réaction pourrait être appliquée à des fins chimiosélectives lors de synthèse de molécules cibles ou alors pour la synthèse de médicaments tels que le kétoprofène, le fénofibrate ou bien le mébendazole. De plus, la réaction de couplage croisé carbonylatif tolère la mise en place de groupements fonctionnels tels que des alcools, des cétones, des esters, des halogènes (fluor, chlore et brome), des acétals, des phénols protégés, des hétérocycles et plusieurs autres. De surcroît, l'orthogonalité de la méthode permet d'augmenter les chances de réussite de la réaction. En effet, si une combinaison iodure d'aryle et triarylbismuthine est incompatible, il est possible d'inverser les partenaires de couplage afin d'arriver au même produit. Tous les travaux présentés ici démontrent que les organobismuthines sont des réactifs de choix en chimie organique au sein de réactions de couplage étant donné leur stabilité



lorsqu'on les compare à d'autres organométalliques ainsi qu'à leur grande compatibilité avec des groupements fonctionnels.



## RÉFÉRENCES

- <sup>1</sup> Hartwig, J. F. (2010). *Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis* (1<sup>ère</sup> ed.). Etats-Unis : University Science Books.
- <sup>2</sup> Gagnon, A., Dansereau, J. et Le Roch, A. (2017) Organobismuth Reagents: Synthesis, Properties and Applications in Organic Synthesis. *Synthesis*, 49(8), 1707-1745.
- <sup>3</sup> Hébert, M., Petiot, P., Benoit, E., Dansereau, J., Ahmad, T., Le Roch, A., Ottenwaelder, X. et Gagnon, A. (2016) Synthesis of Highly Functionalized Triarylbi-muthines by Functional Group Manipulation and Use in Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation Reactions. *Journal of Organic Chemistry*, 81(13), 5401-5416.
- <sup>4</sup> Asano, R., Moritani, I., Fujiwara, Y. et Teranishi, S. (1973) Aromatic Substitutions of Olefins XX. Reactions of Triphenylamine, -phosphine, -arsine, -stibine, -bismuth with Styrene in the Presence of Palladium(II) Salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 46(9), 2910-2911.
- <sup>5</sup> Barton, D. H. R., Ozbalik, N. et Ramesh, M. (1988) The Chemistry of Organobismuth Reagents Part XIII Ligand Coupling Induced by Pd(0). *Tetrahedron*, 44(18), 5661-5668.
- <sup>6</sup> (a) Suzuki, H., Murafuji, T. et Azuma, N. (1992) Synthesis and Reactions of Some New Heterocyclic Bismuth-(III) and -(V) Compounds. 5,10-Dihydrodibenzo[b,e]bismine and Related Systems. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (13), 1593-1600; (b) Rao, M. L. N., Venkatesh, V. et Jadhav, D. N. (2006). An Atom-Efficient Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Triarylbi-muths with Acid Chlorides: Synthesis of Diaryl and Alkyl Aryl Ketones. *Tetrahedron Letters*, 47(39), 6975-6978; (c) Rao, M. L. N., Venkatesh, V. et Banerjee, D. (2007). Atom-Efficient Cross-Coupling Reactions of Triarylbi-muths with Acyl Chlorides under Pd(0) Catalysis. *Tetrahedron*, 63(52), 12917-12926; (d) Rao, M. L. N., Venkatesh, V. et Jadhav, D. N. (2008). A Palladium Catalyzed Atom-Efficient Cross-Coupling Reactivity of Triarylbi-muths with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acyl Chlorides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 693(15), 2494-2498; (e) Rao, M. L. N., Jadhav, D. N. et Venkatesh, V. (2009). Pd(0)/C-Catalyzed Cross-Couplings of



Acyl Chlorides with Triarylbiomuths as Atom-Efficient Sub-Stoichiometric Multi-Coupling Reagents. *Tetrahedron Letters*, 50(29), 4268-4271; (f) Chen, J.-Y., Chen, S.-C., Tang, Y.-J., Mou, C.-Y. et Tsai, F.-Y. (2009). Coupling of Acyl Chlorides with Triarylbiomuths Catalyzed by Palladium Bipyridyl Complex Anchored on Nanosized MCM-41: A Recyclable and Atom-Efficient Catalytic Process for the Synthesis of Diaryl and Alkyl Aryl Ketones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 307(1-2), 88-92; (g) Zhao, H., Yin, L. et Cai, M. (2013). A Phosphane-Free, Atom-Efficient Cross-Coupling Reaction of Triarylbiomuths with Acyl Chlorides Catalyzed by MCM-41-Immobilized Palladium Complex. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(7), 1337-1345; (h) Rao, M. L. N., Giri, S. et Jadhav, D. N. (2009). Pd-Catalyzed Synthesis of  $\alpha$ -Aryl Ketones through Couplings of  $\alpha$ -Arylacetyl Chlorides with Triarylbiomuths as Multi-Coupling Nucleophiles. *Tetrahedron Letters*, 50(45), 6133-6138.

<sup>7</sup> Rao, M. L. N., Venkatesh, V et Dasgupta, P. (2010). Oxalyl Chloride as Carbonyl Synthon in Pd-Catalyzed Carbonylations of Triarylbiomuth and Triarylindium Organometallic Nucleophiles. *Tetrahedron Letters*, 51(38), 4975-4980.

<sup>8</sup> (a) Rao, M. L. N., Shimada, S. et Tanaka, M. (1999). Palladium Complex-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organobiomuth Dialkoxides with Triflates. *Organic Letters*, 1(8), 1271-1273; (b) Rao, M. L. N., Yamazaki, O., Shimada, S., Tanaka, T., Suzuki, Y. et Tanaka, M. (2001). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Triarylbiomuths with Aryl Halides and Triflates. *Organic Letters*, 3(25), 4103-4105; (c) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Jadhav, D. N. (2007). Palladium Catalyzed Atom-Efficient Cross-Coupling Reactions of Triarylbiomuths with Aryl Iodides and Aryl Triflates. *Tetrahedron Letters*, 48(38), 6644-6647; (d) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Jadhav, D. N. (2007). Palladium Catalyzed Atom-Efficient Cross-Coupling Reactions of Triarylbiomuths with Aryl Bromides. *Tetrahedron Letters*, 48(15), 2707-2711; (e) Rao, M. L. N., Jadhav, D. N. et Banerjee, D. (2008). A New Palladium Catalyzed Protocol for Atom-Efficient Cross-Coupling Reactions of Triarylbiomuths with Aryl Halides and Triflates. *Tetrahedron*, 64(24), 5762-5772; (f) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Dhanorkar, R. J. (2010). Pd-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides with Triarylbiomuths as Atom-Economic Multi-Coupling Organometallic Nucleophiles Under Mild Conditions. *Tetrahedron Letters*, 51(47), 6101-6104; (g) Rao, M. L. N., Awasthi, D. K. et Talode, J. B. (2012). Mono- and Biscouplings Using Triarylbiomuths for the Atom-Efficient Arylations of Functionalized Furans Under Palladium Catalysis. *Synlett*, 23(13), 1907-1912; (h) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Dhanorkar, R. J. (2011). Synthesis of Functionalized 2-Arylthiophenes with Triarylbiomuths as Atom-Efficient Multicoupling Organometallic Nucleophiles Under Palladium Catalysis. *Synlett*, (9), 1324-1330; (i) Rao, M. L. N., Awasthi, D. K. et Talode, J. B. (2012). Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Functionalized 2-Bromobenzofurans for Atom-Economic Synthesis of



2-Arylbenzofurans Using Triarylbiomuth Reagents. *Tetrahedron Letters*, 53(21), 2662-2666; (j) Rao, M. L. N., Venkatesh, V. et Jadhav, D. N. (2009). Pd-Catalyzed Efficient Cross-Couplings of 3-Iodochromones with Triarylbiomuths as Substoichiometric Multicoupling Organometallic Nucleophiles. *Synlett*, (16), 2597-2600; (k) Rao, M. L. N., Venkatesh, V. et Jadhav, D. N. (2010). Palladium-Catalyzed Synthesis of 4-Arylcoumarins Using Triarylbiomuth Compounds as Atom-Efficient Multicoupling Organometallic Nucleophiles. *European Journal of Organic Chemistry*, (20), 3945-3955; (l) Rao, M. L. N. et Kumar, A. (2014). Pd-Catalyzed Chemo-Selective Mono-Arylations and Bis-Arylations of Functionalized 4-Chlorocoumarins with Triarylbiomuths as Threefold Arylating Reagents. *Tetrahedron*, 70(39), 6995-7005; (n) Rao, M. L. N. et Giri, S. (2012). Pd-Catalyzed Threefold Arylations of Mono, Di and Tetra-Bromoquinones Using Triarylbiomuth Reagents. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2(33), 12739-12750; (o) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2014). Atom-Economic Threefold Cross-Couplings of Triarylbiomuth Reagents with 2-Halobenzaldehydes and Pot-Economic *in situ* Wittig Functionalizations with Phosphonium Salts. *Royal Society of Chemistry Advances*, 4(109), 63792-63806; (p) Rao, M. L. N. et Kumar, A. (2014). Pd-Catalyzed Atom-Economic Couplings of Triarylbiomuth Reagents with 2-Bromo- and 2,6-Dibromochromones and Synthesis of Medicinally Important Fisetin. *Tetrahedron Letters*, 55(42), 5764-5770; (q) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2015). Cross-Coupling Study of Iodo/Chloropyridines and 2-Chloroquinoline with Atom-Economic Triarylbiomuth Reagents under Pd-Catalysis. *Tetrahedron*, 71(2), 338-349; (r) Rao, M. L. N. et Kumar, A. (2015). Pd-Catalyzed Cross-Coupling Study of Bi-Functional 3-Bromo-4-trifloxycomarins with Triarylbiomuth Reagents. *Tetrahedron*, 71(32), 5137-5147; (s) Rao, M. L. N. et Talode., J. B. (2016). Rapid Access to Triarylated Cyclotrivenatrylenes from Threefold Couplings of CTV-I3 with Triarylbiomuth Reagents. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 5(1), 98-106; (t) Urgin, K., Aubé, C., Pipelier, M., Blot, V., Thobie-Gautier, C., Sengmany S., Lebreton, J., Léonel, E., Dubreuil, D. et Condon, S. (2013). Pd-Catalyzed Chemoselective Cross-Coupling Reaction of Triaryl- or Triheteroarylbiomuth Compounds with 3,6-Dihalopyridazines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(1), 117-124; (u) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2014). Triarylbiomuthanes as Threefold Aryl-Transfer Reagents in Regioselective Cross-Coupling Reactions with Bromopyridines and Quinolines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(24), 5214-5228; (v) Zhou, W.-J., Wang, K.-H., Wang, J.-X. et Huang, D.-F. (2010). Reusable, Polystyrene-Resin-Supported, Palladium-Catalyzed, Atom-Efficient Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with Triarylbiomuths. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(3), 416-419; (w) Monguchi, Y., Hattori, T., Miyamoto, Y., Yanase, T., Sawama, Y. et Sajiki, H. (2012). Palladium on Carbon-Catalyzed Cross-Coupling using Triarylbiomuths. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 354(13), 2561-2567; (x) Chaudhari, K. R.; Wadawale, A. P.; Jain, V. K. (2012). Isolation of Chloro-Bridged Arylpalladium Complexes,  $[\text{Pd}_2\text{Ar}_2(\mu\text{-Cl})_2(\text{PR}_3)_2]$ , in



Palladium Catalyzed C-C Cross Coupling Reaction of Triarylbiomuth with Arylhalides. *Journal of Organometallic Chemistry*, 698, 15-21; (y) Paluru, D. K., Dey, S., Chaudhari, K. R., Khedkar, M. V., Bhanage, B. M. et Jain, V. K. (2014). Palladium(II) Chalcogenolate Complexes as Catalysts for C-C Cross-Coupling and Carbonylative Suzuki Coupling Reactions. *Tetrahedron Letters*, 55(18), 2953-2956; (z) Xu, C., Yin, L., Huang, B., Liu, H. et Cai, M. (2016). A Atom-Efficient Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Triarylbiomuths Catalyzed by Immobilization of Palladium(II)-Schiff Base Complex in MCM-41. *Tetrahedron*, 72(17), 2065-2071; (aa) Cassirame, B., Condon, S. et Pichon, C. (2016). Mechanism Insight and Scope of PEPPSI-Catalyzed Cross-Coupling Reaction between Triarylbiomuth and Arylbromide. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 425, 94-102; (ab) Rasmussen, L. K., Begtrup, M. et Ruhland, T. (2006). Solid-Phase Synthesis with Resin-Bound Triarylbiomuthanes: Traceless and Multidirectional Cleavage of Unsymmetrical Biphenyls. *Journal of Organic Chemistry*, 71(3), 1230-1232; (ac) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2016). Rapid Threefold Cross-Couplings with Sterically Bulky Triarylbiomuths under Pd-Cu Dual Catalysis. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6(2), 1012-1017; (ad) Petiot, P. et Gagnon, A. (2013). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Functionalized Aryl- and Hetero-Arylbismuthanes with 2-Halo(or 2-Triflyl)-Azines and -Diazines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(24), 5282-5289.

<sup>9</sup> Kutudila, P., Linguerri, R., Al-Morgen, M. M., Pichon, C., Condon, S. et Hochlaf, M. (2016). First Principle Investigations of Organobismuth Palladium-Catalyzed C-C Coupling Reaction: Mechanism, Chemoselectivity and Solvent Effects. *Theoretical Chemistry Accounts*, 135(7):176, .

<sup>10</sup> (a) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2013). Pd-Catalyzed Chemoselective Threefold Cross-Coupling of Triarylbiomuths with Benzylic Bromides. *Royal Society of Chemistry Advances*, 3(19), 6794-6798; (b) Rao, M. L. N. et Dhanorkar, R. J. (2014). Threefold and Chemoselective Couplings of Triarylbiomuths with Benzylic Chlorides and Iodides Using Palladium Catalysis. *Royal Society of Chemistry Advances*, 4(25), 13134-13144.

<sup>11</sup> (a) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Giri, S. (2009). Arylations of Allylic Acetates with Triarylbiomuths as Atom-Efficient Multi-Coupling Reagents under Palladium Catalysis. *Tetrahedron Letters*, 50(26), 5757-5761; (b) Rao, M. L. N.; Banerjee, D.; Giri, S. (2010). Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Allylic Carbonates with Triarylbiomuths as Multi-Coupling Atom-Efficient Organometallic Nucleophiles. *Journal of Organometallic Chemistry*, 695(10-11), 1518-1525.

<sup>12</sup> (a) Rao, M. L. N., Jadhav, D. N. et Venkatesh, V. (2009). Atom-Efficient Vinylic Arylations with Triarylbiomuths as Substoichiometric Multicoupling Reagents under



Palladium Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009(25), 4300-4306; (b) Rao, M. L. N., Banerjee, D. et Dhanorkar, R. J. (2011). Palladium-Catalyzed Novel Arylations of Cyclic  $\beta$ -Bromo  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes with Triarylbiismuths as Multicoupling Organometallic Nucleophiles. *Synlett*, (2), 273-279.

<sup>13</sup> (a) Rao, M. L. N. et Dasgupta, P. (2012). Palladium Catalyzed Atom-Economic Synthesis of Functionalized 9-(Diarylmethylene)-9H-fluorenes Using Triarylbiismuths in One-Pot Bis-Coupling Process. *Tetrahedron Letters*, 53(2), 162-165; (b) Rao, M. L. N., Jadhav, D. et Dasgupta, P. (2010) Pd-Catalyzed Domino Synthesis of Internal Alkynes Using Triarylbiismuths as Multicoupling Organometallic Nucleophiles. *Organic Letters*, 12(9), 2048-2051; (c) Rao, M. L. N., Dasgupta, P. et Murty, V. N. (2015). *De Novo* Synthesis of Functionalized 1,3-Enynes and Extended Conjugated Molecular Systems. *Royal Society of Chemistry Advances*, 5(32), 24834-24845.

<sup>14</sup> Matsumura, M., Yamada, M., Tsuji, T., Murata, Y., Kakusawa, N. et Yasuike, S. (2015). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Triarylbiismuthanes with Terminal Alkynes under Aerobic Conditions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 794, 70-75.

<sup>15</sup> Qin, W., Yasuike, S., Kakusawa, N., Sugawara, Y., Kawahata, M., Yamaguchi, K. et Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-Halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and Triarylbiismuthanes Without Any Base. *Journal of Organometallic Chemistry*, 693(1), 109-116.

<sup>16</sup> Wang, T., Sang, S., Liu L., Qiao, H., Gao Y. et Zhao, Y. (2014). Experimental and Theoretical Study on Palladium-Catalyzed C-P Bond Formation via Direct Coupling of Triarylbiismuths with P(O)-H Compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 79(2), 608-617.

<sup>17</sup> Kobiki, Y., Kawaguchi, S.-I. et Ogawa, A. (2015). Palladium-Catalyzed Synthesis of  $\alpha$ -Diimines from Triarylbiismuthines and Isocyanides. *Organic Letters*, 17(14), 3490-3493.

<sup>18</sup> (a) Nishikata, T., Yamamoto, Y. et Miyaura, N. (2004). Asymmetric 1,4-Addition of Triarylbiismuths to Enones Catalyzed by Dicationic Palladium(II) Complexes. *Chemical Communications*, (16), 1822-1823; (b) Nishikata, T., Yamamoto, Y., Gridnev, I. D. et Miyaura, N. (2005). Enantioselective 1,4-Addition of  $\text{Ar}_3\text{Bi}$ ,  $[\text{ArBF}_3]\text{K}$ , and  $\text{ArSiF}_3$  to Enones Catalyzed by a Dicationic Palladium(II)-Chiraphos or -Dipamp Complex. *Organometallics*, 24(21), 5025-5032.



- <sup>19</sup> (a) Gagnon, A., Duplessis, M., Alsabeh, P. et Barabé, F. (2008). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Tricyclopropylbismuth with Aryl Halides and Triflates. *Journal of Organic Chemistry*, 73(9), 3604-3607; (b) Petiot, P. et Gagnon, A. (2014). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Trialkylbismuthines with 2-Haloazines and Diazines. *Heterocycles*, 88(2), 1615-1624.
- <sup>20</sup> Li, H., Yang, M., Qi, Y. et Xue, J. (2011). Ligand-Free Pd-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reactions under Atmospheric Pressure of Carbon Monoxide: Synthesis of Aryl Ketones and Heteroaromatic Ketones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2011(14), 2662-2667.
- <sup>21</sup> (a) Cho, C. S., Ohe, T., Itoh, O. et Uemura, S. (1992). The First Example of Carbonylation of Triarylbi-muthines: Remarkable Rhodium(I) Catalysis. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (5), 453-454; (b) Cho, C. S., Yoshimori, Y. et Uemura, S. (1995). Rhodium(I)- and Palladium(0)-Catalyzed Carbonylation of Triarylbi-muthines with Carbon Monoxide via a Possible Oxidative Addition of a Carbon-Bismuth Bond to Rhodium(I) and Palladium(0). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 68(3), 950-957.
- <sup>22</sup> (a) Miyake, Y., Iwata, T., Chung, K.-G., Nishibayashi, Y. et Uemura, S. (2001). Kinetic Resolution of Secondary Alcohols via Chiral Pd(II)-Complex-Catalysed Enantioselective Benzoylation Using CO and Organobismuth(V) Compound. *Chemical Communications*, (24), 2584-2585; (b) Iwata, T., Miyake, Y., Nishibayashi, Y. et Uemura, S. (2002). Palladium(II) Complex-Catalysed Enantioselective Benzoylation of Alcohols Using Carbon Monoxide and an Organobismuth(V) Compound. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (13), 1548-1554.
- <sup>23</sup> Hao, W., Liu, H., Yin, L. et Cai, M. (2016). Phosphine-Free, Heterogeneous Palladium-Catalyzed Atom-Efficient Carbonylative Cross-Coupling of Triarylbi-muths with Aryl Iodides: Synthesis of Biaryl Ketones. *Journal of Organic Chemistry*, 81(10), 4244-4251.
- <sup>24</sup> (a) Shi, S. et Szostak, M. (2016). Efficient Synthesis of Diaryl Ketones by Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Coupling of Amides by Carbon-Nitrogen Bond Cleavage at Room Temperature Accelerated by a Solvent Effect. *Chemistry a European Journal*, 22(30), 10420-10424; (b) Liebeskind, L. S. et Srogl, J. (2000). Thiol Ester-Boronic Acid Coupling. A Mechanistically Unprecedented and General Ketone Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 122(45), 11260-11261; (c) Meng, G. et Szostak, M. (2016). Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling of Amides by Carbon-Nitrogen Cleavage: General Strategy for Amide N-C Bond Activation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(24), 5690-5707; (d) Savarin, C., Srogl, J. et



Liebeskind, L. S. (2000). Thiol Ester–Boronic Acid Cross-Coupling. Catalysis Using Alkylative Activation of the Palladium Thiolate Intermediate. *Organic Letters*, 2(20), 3229-3231; (e) Kunchithapatham, K., Eichman, C. C. et Stambuli, J. P. (2011). Synthesis of Diaryl Ketones via a Phosphine-Free Fukuyama Reaction. *Chemical Communications*, (47), 12679-12681; (f) Ogiwara, Y., Maegawa, Y., Sakino, D. et Sakai, N. (2016). Palladium-catalyzed Coupling of Benzoyl Halides with Aryltrifluorosilanes Leading to Diaryl Ketones. *Chemistry Letters*, 45(7), 790-792; (g) Fillon, H., Gosmini, C. et Périchon, J. (2003). A Convenient Method for the Preparation of Aromatic Ketones from Acyl Chlorides and Arylzinc Bromides Using a Cobalt Catalysis. *Tetrahedron*, 59(41), 8199-8202.

<sup>25</sup> (a) Bumagin, N. A., Ponomaryov, A. B. et Beletskaya, I. P. (1985). Ketone Synthesis via Palladium-Catalyzed Carbonylation of Organoaluminium Compounds. *Tetrahedron Letters*, 26(39), 4819-4822; (b) Larock, R. C. et Hershberger, S. S. (1980). Mercury in Organic Chemistry. 18. Synthesis of Symmetrical Divinyl and Diaryl Ketones via Rhodium-Catalyzed Carbonylation of Vinyl- and Arylmercurials. *Journal of Organic Chemistry*, 45(19), 3840-3846; (c) Kang, S.-K., Ryu, H.-C. et Choi, S.-C. (2001). Palladium-Catalyzed Carbonylative Coupling of Organolead Compounds: Synthesis of Symmetrical Ketones. *Synthetic Communications*, 31(7), 1035-1039; (d) Pena, M. A., Sestelo, J. P. et Sarandeses, L. A. (2003). Palladium-Catalyzed Carbonylative Coupling Reactions Using Triorganoindium Compounds. *Synthesis*, (5), 780-784; (e) Moss, M., Han, X. et Ready, J. M. (2016). Zirconocene-Mediated Carbonylative Coupling of Grignard Reagents. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(34), 10017-10021; (f) Hatanaka, Y., Fukushima, S. et Hiyama, T. (1992). Carbonylative Coupling Reaction of Organofluorosilanes with Organic Halides Promoted by Fluoride Ion and Palladium Catalyst. *Tetrahedron*, 48(11), 2113-2126.

<sup>26</sup> (a) Duplais, C., Bures, F., Sapountzis, I., Korn, T. J., Cahiez, G., et Knochel, P. (2004). An Efficient Synthesis of Diaryl Ketones by Iron-Catalyzed Arylation of Aryl Cyanides. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(22), 2968-2970; (b) Wang, X.-j., Zhang, L., Sun, X., Xu, Y., Krishnamurthy, D. et Senanayake, C. H. (2005). Addition of Grignard Reagents to Aryl Acid Chlorides: An Efficient Synthesis of Aryl Ketones. *Organic Letters*, 7(25), 5593-5595; (c) Nahm, S. et Weinreb, S. M. (1981). *N*-Methoxy-*N*-Methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Letters*, 22(39), 3815-3818.

<sup>27</sup> (a) Calloway, N. O. (1935). The Friedel-Crafts Syntheses. *Chemical Review*, 17, 327-392; (b) Chardonnens, L. et Perriard, C. (1945). Derivatives of Fluorenones. I. Nitration of 3-Methylfluorenones. *Helvetica Chimica Acta*, 28, 593-599; (c) Percec, V., Bae, J.-Y., Zhao, M. et Hill, D. H. (1995). 2. Aryl Mesylates in Metal-Catalyzed Homocoupling and Cross-Coupling Reactions. 3. A Simple and General Method for



the Synthesis of 2,2'-Diaroyl-4,4'-dihydroxybiphenyls. *Journal of Organic Chemistry*, 60(4), 1066-1069; (d) Sarvari, M. H. et Shargi, H. (2004). Reactions on a Solid Surface. A Simple, Economical and Efficient Friedel-Crafts Acylation Reaction over Zinc Oxide (ZnO) as a New Catalyst. *Journal of Organic Chemistry*, 69(20), 6953-6956.